

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL



TRANSMISSÃO RECENTE DA INFECÇÃO
PELO COMPLEXO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*
NA REGIÃO DE SAÚDE DE LISBOA
E VALE DO TEJO EM 2003
CONTRIBUTO EPIDEMIOLÓGICO

Cristina Maria Moreira Campos Furtado Figueiredo

**Dissertação de Doutoramento orientada
or Professor Doutor Paulo Ferrinho**

**Lisboa
2009**

Transmissão Recente da Infecção pelo Complexo *Mycobacterium tuberculosis*
na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo – Contributo Epidemiológico

Dissertação de candidatura ao Grau de Doutor em
Saúde Internacional – Políticas de Saúde e
Desenvolvimento, apresentada ao Instituto de
Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de
Lisboa.

Transmissão Recente da Infecção pelo Complexo *Mycobacterium tuberculosis*
na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo – Contributo Epidemiológico

O trabalho laboratorial para a presente dissertação foi realizado no Departamento de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, I.P. e nos laboratórios da Rede de Vigilância da Resistência aos Antibacilares (VigLab-Tuberculose). A dissertação teve a orientação do Professor Doutor Paulo Ferrinho e co-orientação dos Professores Doutores José Cabrita e Fernando Ventura.

Transmissão Recente da Infecção pelo Complexo *Mycobacterium tuberculosis*
na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo – Contributo Epidemiológico

Transmissão Recente da Infecção pelo Complexo *Mycobacterium tuberculosis*
na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo – Contributo Epidemiológico

À minha filha, Marta

Transmissão Recente da Infecção pelo Complexo *Mycobacterium tuberculosis*
na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo – Contributo Epidemiológico

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, o meu maior reconhecimento intelectual é ao Professor Doutor Paulo Ferrinho, orientador deste projecto. Agradeço tudo o que me ensinou, o ter colocado a sua elevada inteligência e saber em cada uma das decisões que tivemos de tomar. Mas agradeço sobretudo a sua exigência e rigor científicos, obrigando-me sempre a ir mais longe. A sua tranquilidade e infinita paciência, dando relevância a todas as questões que lhe foram colocadas, o seu bom senso nas alturas críticas e as suas palavras de incentivo nos momentos de desânimo serviram-me do ideal de que tentei aproximar-me.

Ao Professor Doutor José Cabrita, co-orientador deste trabalho, vai o meu reconhecimento eterno por acompanhar a minha carreira profissional desde que fui sua aluna na Faculdade de Farmácia de Lisboa e me falou pela primeira vez em epidemiologia. Desde então, a sua presença e amizade têm sido para mim uma necessidade ao longo do meu percurso profissional. Admiro o seu saber, a sua excepcional postura de humilde e de estar, sem esperar ou precisar de qualquer reconhecimento. Muito lhe devo, e não o esquecerei.

Ao Prof. Doutor Fernando Ventura, o meu sincero reconhecimento por ter aceite ser co-orientador deste projecto, pela confiança que me concedeu, assim como pelo empenho dispensado na apreciação do trabalho.

Ao Professor Doutor José Pereira Miguel, Presidente do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA), agradeço a confiança que tem depositado em mim, quer como funcionária do INSA, quer como sua assistente na Faculdade de Medicina de Lisboa há mais de uma década. Neste ciclo da minha vida, o Professor Doutor José

Pereira Miguel tem sido fonte de grande saber e de suporte permanente, sempre oportuno e acertado.

A todos os clínicos e microbiologistas, que integraram as fontes de dados deste trabalho – SVIG-TB, DDO e VigLab-Tuberculose – os meus sinceros agradecimentos. O seu contributo pode ser considerado transversal a todas as fases do projecto, mas é o seu envolvimento diário, através da notificação dos dados demográficos, sócio-comportamentais, clínicos e laboratoriais dos casos incidentes de tuberculose, que tem contribuído de forma válida para um melhor conhecimento sobre a epidemiologia da tuberculose em Portugal.

Agradeço particularmente à Dra. Helena Raymundo, Dra. Ana Cristina Garcia e ao Dr. José Miguel Carvalho, Coordenadores das Assessorias de Pneumologia de Lisboa, Setúbal e Santarém respectivamente. A pronta colaboração e cedência das bases de dados do Sistema Nacional de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB) foi essencial para a realização deste trabalho e um contributo importante para a avaliação da sensibilidade da vigilância epidemiológica da tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

Aos microbiologistas dos nove Laboratórios de Micobactérias, que integram o Sistema Nacional de Vigilância da Resistência aos Antibacilares (VigLab-Tuberculose), o meu profundo agradecimento pelo seu directo envolvimento neste projecto, do qual são parte integrante e sem os quais não seria possível estudarmos a caracterização molecular das estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

Um agradecimento muito especial e destacado ao Dr. Fonseca Antunes, Coordenador do Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose. Devo ao meu amigo Fonseca Antunes muito mais do que um agradecimento: devo-lhe muito do que sei sobre tuberculose. Foi a sua enorme experiência e conhecimento científicos, mas sobretudo a sua paciência imensa e exemplar postura de humildade, que fizeram com que aprendesse muito do que

sei sobre esta matéria. Não posso deixar de salientar o imenso valor acrescentado que trouxe a este projecto, que é, naturalmente, também seu.

À Dra. Judite Catarino, da Divisão de Epidemiologia da Direcção-Geral da Saúde, o meu agradecimento muito especial pela forma empenhada com que disponibilizou os dados do Sistema de Doenças de Declaração Obrigatória (DDO). Sem a sua amizade, colaboração e apoio incondicional não poderíamos ter utilizado os dados deste sistema de vigilância.

À Dra. Sofia Amador, do Centro de Documentação do Instituto de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, agradeço o inestimável contributo na pesquisa e cedência de inúmeros artigos científicos publicados em revistas nacionais e internacionais. De facto, uma dissertação como esta depende em grande medida da pesquisa bibliográfica. Tive a sorte de contar com a excelente colaboração da Dra. Sofia Amador, o que me permite aqui testemunhar a sua persistência, enorme sentido de responsabilidade e um exemplo de profissionalismo.

Ao Dr. Paulo Nogueira quero agradecer de forma destacada o envolvimento que teve neste trabalho. Por tudo o que me ensinou de estatística, pelo enorme esforço que despendeu no tratamento dos dados que agora se apresentam, não posso e não quero deixar de publicamente lhe agradecer. Foi, sem dúvida, a pessoa que mais viveu este trabalho e, graças ao seu profundo conhecimento, sentido crítico e tranquilidade, acreditou sempre que chegaríamos ao fim. Além do contributo técnico, não menos lhe agradeço a amizade que me dedicou em todos os momentos. Nunca lhe conseguirei, por mais que escreva ou diga, traduzir o que sinto pela sua atitude de companheirismo e lição de solidariedade.

Dirijo agora uma palavra muito especial à Dra. Ana Rita Macedo. A minha amiga Ana Rita cruzou a minha vida no INSA ainda estagiária, depois licenciada e mestre. Percorreu comigo o desenvolvimento deste trabalho, e foi ela a pioneira na

implementação da técnica de caracterização molecular (MIRU-VNTR) aplicada neste projecto. Assistiu a todas as incertezas que ocorreram, e a cada problema ou dúvida, motivava e facilitava a sua resolução. Jovem investigadora, com conhecimento científico e capacidade de trabalho invulgaes, a Ana Rita foi a amiga com quem contei sempre, em todos os momentos, nesta caminhada. O seu interesse por saber mais e a sua enorme curiosidade científica, associados à sua lealdade e honestidade, fazem da Ana Rita uma das investigadoras mais promissoras que conheci. Aproveito, por isso, para lhe render uma sincera homenagem, e para lhe desejar as maiores felicidades na sua ainda jovem carreira profissional. O privilégio que constitui tê-la como companheira de trabalho e amiga não se agradece, retribui-se, assim possa eu estar à altura de o fazer. Obrigada, “escrava” para sempre.

À equipa do Laboratório de Micobactérias do INSA – Edna Pereira, Elizabete Fernandes, Lúcia Reis, Paula Cristóvão – que entre 2003 e 2006 apoiou a execução laboratorial do padrão de susceptibilidade aos antituberculosos e da caracterização molecular da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* o meu profundo agradecimento. A sua dedicação, conhecimento científico e profissionalismo exemplares foram decisivos para este trabalho.

Aos meus colegas e amigos, Doutora Sofia Núncio, Doutores Jorge Machado e João Paulo Gomes, responsáveis de Unidade do Departamento de Doenças Infecciosas do INSA, o meu muito obrigado por estarem sempre disponíveis e superiormente assegurarem o trabalho que também me competia.

Ao Prof. Doutor Jaime Nina, Coordenador do Departamento de Doenças Infecciosas do INSA, o meu sincero agradecimento pelo seu apoio, incentivo e permanente preocupação com a finalização deste trabalho.

À Doutora Susana David e à Dra. Maria João Simões, à Dra. Filipa Barreiros, a Ana Margarida Craveiro e a Isabel Alves, agradeço a colaboração prestada, a literatura dispensada e a disponibilidade e estímulo permanentes.

Sendo um projecto de doutoramento um processo de trabalho longo, destacam-se sempre aqueles que nos estimularam a iniciar. Às Prof. Doutoras Laura Brum e Isabel Portugal, o meu muito especial agradecimento por terem acreditado em mim, pelo incentivo e apoio científico.

A todos os estagiários que passaram pela minha vida profissional, aos meus colegas e amigos do Departamento de Doenças Infecciosas do INSA e do Instituto de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina de Lisboa, devo o apoio e o carinho que me deram ao longo deste percurso, que de alguma forma contribuíram para tornar efectivo este trabalho de investigação.

Não é possível enumerar a quantidade de colegas e amigos que ao longo dos anos moldaram a minha forma de estar na investigação e na saúde pública e que contribuíram com o seu exemplo, ensinamentos, argumentação, incentivo e amizade para que este trabalho hoje fosse uma realidade. A todos o meu profundo reconhecimento.

Para finalizar, expresso um sentimento especial para com a minha família. Porque o que somos em cada momento deve muito ao passado em que vivemos. Aos meus Pais agradeço tudo e devo o exemplo de uma vida. Às minhas irmãs Benedita e Sofia, meu esteio, e aos meus cunhados António e José devo a ilimitada capacidade de compreensão e a certeza do seu apoio incondicional. Destaco, ainda, o meu profundo agradecimento à minha irmã Sofia, porque tem sido também mãe da minha filha. À minha filha, Marta, recordo com amor o sentido de responsabilidade que me incutia ao perguntar “a Mãe já acabou a tese?”, a naturalidade com que aprendeu a não me perturbar, enquanto trabalhava, e agradeço-lhe o carinho que diariamente me dispensou, mesmo sabendo que a atenção e o tempo que dediquei a este trabalho lhe pertenciam.

Transmissão Recente da Infecção pelo Complexo *Mycobacterium tuberculosis*
na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo – Contributo Epidemiológico

Índice Geral

CAPÍTULO 1	1
FUNDAMENTO, OBJECTIVOS E ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO	1
1.1. Fundamento do estudo	3
1.2. Objectivos gerais e específicos do estudo	7
1.3. Organização do estudo	11
CAPÍTULO 2	15
INTRODUÇÃO	15
2.1. Breves marcos históricos da tuberculose	17
2.2. História natural da infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	20
2.3. Risco de transmissão e infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	26
2.4. Factores de risco para a progressão da doença após infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	33
2.4.1. Factores genéticos	35
2.4.2. Factores demográficos	36
2.4.3. Factores sócio-comportamentais	39
2.4.4. Factores clínicos	44
2.4.5. Outros grupos de risco	50
2.5. Epidemiologia da Tuberculose	54
2.5.1. A Tuberculose no mundo	54
2.5.2. A Tuberculose na Europa	60
2.5.3. A Tuberculose em Portugal	62
2.5.4. Plano de acção 2007-2015 em Portugal	70
2.6. Epidemiologia molecular da tuberculose	74
2.7. Profilaxia e tratamento da tuberculose	80
2.7.1. Profilaxia: a BCG e a quimioprofilaxia	80
2.7.2. Terapêutica antituberculosa	82

CAPÍTULO 3	85
MATERIAL, POPULAÇÃO E MÉTODOS	85
3.1. Desenho do estudo	87
3.2. Fontes de dados.....	87
3.3. Instrumentos de medição	91
3.4. Definição de caso e critérios de inclusão e exclusão	91
3.5. Variáveis para a identificação de duplicações e cruzamento de casos.....	92
3.6. Variáveis em estudo e sua operacionalização	93
3.7. Estratégia de amostragem, dimensão da amostra e diagrama dos doentes elegíveis para o estudo	97
3.8. Técnicas laboratoriais para o estudo do padrão de susceptibilidade aos antituberculosos e para o estudo da caracterização molecular.....	99
3.9. Análise estatística	101
CAPÍTULO 4	111
RESULTADOS E DISCUSSÃO	106
4.1. Captura-recaptura para Avaliação da Sensibilidade dos Sistemas de Vigilância Epidemiológica dos Casos Incidentes por Tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	108
4.1.1. Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose para todos os casos de tuberculose	109
4.1.2. Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose para os casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e tuberculose miliar	112
4.1.3. Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose para os casos de tuberculose com teste de susceptibilidade aos antituberculosos.....	114
4.1.4. Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose para os casos de tuberculose multirresistente	117
4.1.5. DISCUSSÃO	121
4.2. Caracterização Epidemiológica da Tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	125

4.2.1. Incidência e caracterização dos casos de tuberculose observados por concelho de residência - estudo transversal analítico.....	131
4.2.1.1. Incidência observada de tuberculose por concelho de residência.....	126
4.2.1.2. Incidência observada de tuberculose p/ sexo, g. etário e distrito de residência...	131
4.2.1.3. Caracterização demográfica dos casos de tuberculose observados	132
4.2.1.4. Caracterização sócio-comportamental dos casos de tuberculose observados.....	136
4.2.1.5. Caracterização clínica dos casos de tuberculose observados.....	137
4.2.2. Correlação entre a incidência observada de tuberculose por concelho de residência e os respectivos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento – estudo ecológico	141
4.2.3. DISCUSSÃO	147
4.3. Caracterização do Padrão de Susceptibilidade aos Antituberculosos de 1. ^a linha na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.....	153
4.3.1. Estudo do padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1. ^a linha	155
4.3.1.1. Comparação das características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos doentes com e sem resultado do teste de susceptibilidade aos antituberculosos (TSA)	155
4.3.1.2. Antibiotipo e padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1. ^a linha	158
4.3.2. Padrão de sensibilidade simultânea à isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina.....	160
4.3.3. Padrão de monorresistência à estreptomicina.....	165
4.3.4. Padrão de multirresistência.....	169
4.3.5. Padrão de resistência extensiva	175
4.3.6. DISCUSSÃO	179
4.4. Caracterização Epidemiológica dos Agrupamentos Moleculares da Infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> observados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	187
4.4.1. Caracterização da amostra de doentes elegíveis para o estudo.....	189
4.4.1.1. Comparação das características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos doentes com e sem caracterização molecular	190
4.4.2. Caracterização molecular das estirpes de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	191

4.4.3. Caracterização demográfica dos doentes em agrupamento molecular <i>versus</i> os doentes sem agrupamento molecular.....	193
4.4.4. Caracterização sócio-comportamental dos doentes em agrupamento molecular <i>versus</i> os doentes sem agrupamento molecular	200
4.4.5. Caracterização clínica e microbiológica dos doentes em agrupamento molecular <i>versus</i> os doentes sem agrupamento molecular	202
4.4.6. Cálculo da taxa estimada de agrupamento molecular.....	200
4.4.7. Descrição dos maiores agrupamentos moleculares	201
4.4.8. Correlação entre a incidência observada de tuberculose por concelho de residência e a frequência de agrupamentos moleculares – estudo ecológico	207
4.4.9. DISCUSSÃO	214
CAPÍTULO 5	220
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	220
Conclusões.....	227
Recomendações.....	235
BIBLIOGRAFIA.....	240
ANEXOS.....	256
Anexo 1.....	258
Anexo 2.....	259
Anexo 3.....	260
Anexo 4.....	261
Anexo 5.....	269

Índice de figuras

Figura 1. – Taxa de Incidência da TB em Portugal Continental em 2003, 2006, 2007 e 2008: Distritos com incidência >50,0/100.000 habitantes a encarnado, intermédia ($\geq 20,0$ -49,0/100.000 hab.) a laranja e distritos com baixa incidência (<20,0/100.000 hab.) a amarelo. As Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores têm <20/100.000 hab. em 2003 e 2008 (adaptado de Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, 2009)	4
Figura 2. – Risco de infecção entre contactos próximos (rectângulo interno mais pequeno), intermédios (rectângulo interno maior) e contactos casuais (rectângulo externo). O caso índice está representado por um cruz, os casos infectados por círculos cheios e os não infectados por círculos abertos (adaptado de Rieder, 1999).	31
Figura 3 – Estimativas da taxa de incidência de tuberculose por país em 2006 (World Health Organization, 2008a).....	55
Figura 4 – Países com casos confirmados de tuberculose extensivamente resistente (Madariaga, Lalloo, Swindells, 2008)	58
Figura 5 – Incidência (/100.000 habitantes) da tuberculose na Europa	61
Figura 6 – Evolução da incidência (/100.000 habitantes) de tuberculose em Portugal, 1988-2008 (Direcção-Geral da Saúde, 2009).....	62
Figura 7 – Taxa de Incidência da TB em Portugal Continental em 2003, 2006, 2007 e 2008: Distritos com incidência >50,0/100.000 habitantes a encarnado, intermédia ($\geq 20,0$ -49,0/100.000 hab.) a laranja e distritos com baixa incidência (<20,0/100.000 hab.) a amarelo. As Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores têm <20/100.000 hab. em 2003 e 2008 (adaptado de Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, 2009).	64
Figura 8 – Taxa de incidência por grupo etário e evolução do padrão em 10 anos (Direcção-Geral da Saúde, 2009).....	61
Figura 9 – Número de casos novos de tuberculose multirresistente entre 2000 e 2008. As barras a lilás indicam a multirresistência limitada ao estudo dos fármacos de 1. ^a linha, e as barras encarnadas aos casos extensivamente resistentes, em que foi possível conhecido o perfil de susceptibilidade dos fármacos de 2. ^a linha (Direcção-Geral da Saúde, 2009)	63

Figura 10 – Evolução das taxas de detecção de casos novos de tuberculose e de sucesso terapêutico em Portugal de 1995-2005 (Direcção-Geral da Saúde, 2008d).....	71
Figura 11 – Posição dos 41 <i>loci</i> MIRU no cromossoma da estirpe de <i>M.tuberculosis</i> H37Rv. A preto encontram-se evidenciados os <i>loci</i> repetitivos (adaptado de Supply, Mazars, Lesjean <i>et al.</i> , 2000)	77
Figura 12 – Escalas rectangulares com a distribuição proporcional dos casos de tuberculose por fonte de dados, na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 (adaptado de Marshall, 2005).	115
Figura 13 – Escalas rectangulares com a distribuição proporcional dos casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e de tuberculose miliar por fonte de dados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 (adaptado de Marshall, 2005).	112
Figura 14 – Escalas rectangulares com a distribuição proporcional dos casos de tuberculose com cultura positiva para a infecção pelo complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> por fonte de dados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 (adaptado de Marshall, 2005)	115
Figura 15 – Escalas rectangulares com a distribuição proporcional dos casos de tuberculose multirresistentes por fonte de dados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 (adaptado de Marshall, 2005).....	118
Figura 16 – Taxas de incidência dos casos de tuberculose por concelho de residência e declarados em 2003 ao SVIG-TB, e/ou às DDO e/ou ao VigLab-Tuberculose.....	128
Figura 17 – Taxas de incidência dos casos de tuberculose sem história de tratamento anterior por concelho de residência e declarados em 2003 ao SVIG-TB, e/ou às DDO e/ou ao VigLab-Tuberculose.....	129
Figura 18 – Taxas de incidência dos casos de tuberculose em retratamento por concelho de residência e declarados em 2003 ao SVIG-TB, e/ou às DDO e/ou ao VigLab-Tuberculose....	130
Figura 19 – Taxa de incidência (/100.000 hab.) por grupo etário e distrito de residência	132
Figura 20 – Distribuição da população em estudo por idade (n=1758)	134
Figura 21 – Taxas de incidência dos casos de tuberculose por concelho de residência e declarados ao SVIG-TB entre 2001 e 2005.....	147

Figura 22 – Diagrama dos doentes com cultura positiva e elegíveis para o estudo do padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1. ^a linha na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.....	155
Figura 23 – Diagrama dos doentes para o estudo de caracterização epidemiológica dos agrupamentos moleculares na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.....	189
Figura 24 – Número de doentes por tamanho de agrupamento molecular.....	191
Figura 25 – Dendograma dos perfis de MIRU-VNTR das estirpes de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dos 114 doentes que pertencem aos 8 maiores agrupamentos moleculares.....	192
Figura 26 – Diagrama de dispersão entre a taxa de incidência de tuberculose e a frequência de agrupamentos moleculares por concelho de residência na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.....	214
Figura 27 – Diagrama de dispersão entre a taxa de incidência de tuberculose e a frequência de grandes agrupamentos moleculares por concelho de residência na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.....	213

Transmissão Recente da Infecção pelo Complexo *Mycobacterium tuberculosis*
na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 – Contributo Epidemiológico

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Classificação das micobactérias segundo o risco de infecção	21
Tabela 2 – Estimativas da proporção de resistências em 2006	56
Tabela 3 – Estimativas da proporção de tuberculose multirresistente no mundo e em Portugal em 2006.....	57
Tabela 4 – Casos sem história de tratamento antibacilar anterior e casos de retratamento por distrito e Regiões Autónomas em 2008.....	65
Tabela 5 – Modelos log-lineares aplicados ao SVIG-TB, ao VigLab-Tuberculose e às DDO e número estimado de casos de tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.....	116
Tabela 6 – Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.....	116
Tabela 7 – Modelos log-lineares aplicados ao SVIG-TB, ao VigLab-Tuberculose e às DDO, e número estimado de casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e de tuberculose miliar na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, em 2003	118
Tabela 8 – Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.....	114
Tabela 9 – Modelos log-lineares aplicados ao SVIG-TB, ao VigLab-Tuberculose e às DDO e número estimado de casos de tuberculose com cultura positiva para a infecção pelo complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.....	116
Tabela 10 – Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose nos casos de tuberculose com cultura positiva para a infecção pelo complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	117
Tabela 11 – Distribuição dos casos multirresistentes observados pelo SVIG-TB, DDO e VigLab-Tuberculose	118
Tabela 12 – Modelos log-lineares aplicados ao SVIG-TB, ao VigLab-Tuberculose e às DDO e número estimado de casos de tuberculose multirresistente na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.....	119

Tabela 13 – Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose nos casos de tuberculose multirresistente na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	120
Tabela 14 – Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose nos casos de tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	121
Tabela 15 – Taxa de incidência por grupo etário e distrito de residência	131
Tabela 16 – Distribuição das características demográficas (n=1758)	133
Tabela 17 – Proporção de doentes nascidos fora de Portugal por distrito de residência.....	135
Tabela 18 – Distribuição das características sócio-comportamentais (N=1758)	136
Tabela 19 – Proporção de doentes em reclusão por distrito de residência	137
Tabela 20 – Distribuição das características clínicas da população em estudo (n=1758)	138
Tabela 21 – Proporção de doentes com tuberculose pulmonar por distrito de residência.....	139
Tabela 22 – Proporção de doentes classificados como casos sem história de tratamento antituberculoso anterior por distrito de residência	139
Tabela 23 – Co-morbilidades da população em estudo (N=1758)	140
Tabela 24 – Proporção de doentes com doença hepática associada por distrito de residência .	141
Tabela 25 – Coeficientes de correlação de Pearson entre a taxa de incidência de tuberculose e os índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global por concelho de residência e respectivos valores de p.....	143
Tabela 26 – Resultados do modelo de regressão linear múltipla aplicado às taxas de incidência de tuberculose por concelho de residência e aos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global respectivos, que na tabela 25 se mostraram individualmente associados à taxa de incidência	145
Tabela 27 – Resultados do modelo de regressão linear múltipla (usando o procedimento de <i>stepwise</i>) aplicado às taxas de incidência de tuberculose por concelho de residência e aos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global, que na tabela 26 se mostraram individualmente associados à taxa de incidência	145
Tabela 28 – Resultados do modelo de regressão linear múltipla aplicado ao logaritmo natural das taxas de incidência de tuberculose por concelho de residência e aos índices demográficos,	

clínicos e de desenvolvimento global respectivos, que na tabela 25 se mostraram individualmente associados à taxa de incidência	146
Tabela 29 – Resultados do modelo de regressão linear múltipla (usando o procedimento de <i>stepwise</i>) aplicado ao logaritmo natural das taxas de incidência de tuberculose por concelho de residência e aos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global respectivos, que na tabela 28 se mostraram individualmente associados à taxa de incidência	147
Tabela 30 – Características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas com significado estatístico dos doentes com e sem resultado do teste de susceptibilidade aos antituberculosos (TSA).....	157
Tabela 31 – Distribuição dos doentes por perfil de sensibilidade e resistência para os cinco fármacos de 1. ^a linha	158
Tabela 32 – Padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1. ^a e 2. ^a linhas.....	160
Tabela 33 – Características demográficas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM <i>versus</i> os doentes sem sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	162
Tabela 34 – Características sócio-comportamentais e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM <i>versus</i> os doentes sem sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	163
Tabela 35 – Características clínicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM <i>versus</i> os doentes sem sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	164
Tabela 36 – Características demográficas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com monorresistência à SM <i>versus</i> os doentes sem monorresistência à SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	166

Tabela 37 – Características sócio-comportamentais e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com monorresistência à SM <i>versus</i> os doentes sem monorresistência à SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	167
Tabela 38 – Características clínicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com monorresistência à SM <i>versus</i> os doentes sem monorresistência à SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	168
Tabela 39 – Características demográficas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes multirresistentes <i>versus</i> os doentes não multirresistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	171
Tabela 40 – Características sócio-comportamentais e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes multirresistentes <i>versus</i> os doentes não multirresistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	172
Tabela 41 – Características clínicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes multirresistentes <i>versus</i> os doentes não-multirresistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	173
Tabela 42 – Análise multivariada: mod. final, risco relativo estimado e respectivos IC95%...	175
Tabela 43 – Características demográficas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes extensivamente resistentes <i>versus</i> os doentes não extensivamente resistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	176
Tabela 44 – Características sócio-comportamentais e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes extensivamente resistentes <i>versus</i> os doentes não extensivamente resistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	177
Tabela 45 – Características clínicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes extensivamente resistentes <i>versus</i> os doentes não extensivamente resistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	178
Tabela 46 – Características demográficas com significado estatístico dos doentes com e sem caracterização molecular	190

Tabela 47 – Características demográficas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes em agrupamento molecular <i>versus</i> os doentes sem agrupamento molecular da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	194
Tabela 48 – Características sócio-comportamentais e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes em agrupamento molecular <i>versus</i> os doentes sem agrupamento molecular da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	201
Tabela 49 – Características clínicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes em agrupamento molecular <i>versus</i> os doentes sem agrupamento molecular da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	203
Tabela 50 – Características microbiológicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes em agrupamento molecular <i>versus</i> os doentes sem agrupamento molecular da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	204
Tabela 51 – Análise multivariada: mod. final, risco relativo estimado e respectivos IC95%...	200
Tabela 52 – Percentil dos agrupamentos moleculares.....	201
Tabela 53 – Composição e características dos oito agrupamentos moleculares grandes, i.e., com mais de oito doentes por agrupamento.....	206
Tabela 54 – Distribuição da taxa de incidência e da frequência de agrupamentos moleculares por concelho de residência	207
Tabela 55 – Distribuição e frequência dos agrupamentos moleculares com mais de 8 doentes por agrupamento por concelho de residência	211

RESUMO

Introdução

Em Portugal, são raros os estudos que avaliam a frequência e os factores de transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Com a finalidade de contribuir para um melhor conhecimento sobre a transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, realizou-se um estudo de base populacional sobre a diversidade molecular de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis*, isoladas de indivíduos residentes na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, que permitiu responder a algumas questões sobre o padrão de transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e sobre os factores demográficos, sócio-comportamentais e clínicos associados a essa transmissão.

Objectivos

Com este trabalho pretendeu-se:

- 1) Avaliar a sensibilidade dos sistemas de vigilância epidemiológica dos casos incidentes por tuberculose;
- 2) Caracterizar a epidemiologia da tuberculose e analisar a correlação entre a incidência observada e os indicadores demográficos, clínicos e de desenvolvimento concelhio respectivos;
- 3) Identificar os factores demográficos, sócio-comportamentais e clínicos associados aos padrões de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a linha;

- 4) Caracterizar a diversidade molecular das estirpes de *Mycobacterium tuberculosis*, identificar os factores demográficos, sócio-comportamentais e clínicos associados, bem como analisar a correlação entre a incidência observada e a frequência de agrupamentos moleculares.

Material, População e Métodos

Foi utilizado um modelo de estudo observacional, transversal ou ecológico, com uma componente analítica.

A população em estudo incluiu todos os indivíduos com tuberculose diagnosticada em 2003, residentes na Região de Lisboa e Vale do Tejo, e notificada a pelo menos uma das três fontes de dados de morbilidade por tuberculose em Portugal (Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB), Doenças de Declaração Obrigatória (DDO) e Sistema de Vigilância da Resistência aos Antibacilares (VigLab-Tuberculose). Sob esta população, e para responder aos objectivos propostos, o projecto de investigação foi dividido em quatro partes.

Na 1.^a parte, a avaliação da sensibilidade dos sistemas de vigilância foi realizada através da técnica de captura-recaptura, aplicada às três fontes de dados mencionadas e utilizando modelos log-lineares.

Na 2.^a parte, a descrição das características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas da população em estudo foi feita através do cálculo de frequências absolutas e relativas e recorreu-se ao teste de homogeneidade do qui-quadrado para comparar as distribuições destas características por distrito de residência. Para a análise da correlação entre as taxas de incidência por concelho de residência e os indicadores demográficos, clínicos e de desenvolvimento concelhio respectivos, recorreu-se ao coeficiente de correlação linear de Pearson e à aplicação de modelos de regressão linear múltipla.

Na 3.^a parte, a análise univariada entre os padrões de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a linha e os factores demográficos, sócio-comportamentais e clínicos em estudo foi efectuada pelo teste de qui-quadrado e teste exacto de Fisher. A intensidade de associação foi avaliada pelo cálculo dos *Odds ratio* e respectivos intervalos de confiança. A análise multivariada foi efectuada por regressão logística binária, utilizando o modelo computacional *Forward stepwise* para ajustamento dos *Odds ratio* relativamente a potenciais variáveis de confundimento e para definição do modelo final de predição. Foi assumido um nível de significância estatística de $p \leq 0,05$ e intervalos de confiança de 95,0%.

Na 4.^a e última parte do estudo, foi realizada a caracterização molecular das estirpes isoladas de *Mycobacterium tuberculosis* através da técnica *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units-Variable Number Tandem Repeats* (MIRU-VNTR). Aplicou-se a análise univariada e multivariada descrita anteriormente para os determinantes demográficos, sócio-comportamentais e clínicos e a frequência de agrupamentos moleculares da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003. A taxa de transmissão recente foi calculada subtraindo o número de agrupamentos moleculares ao número de isolados nos agrupamentos moleculares, o que depois foi dividido pelo número total de isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. A análise de correlação entre a taxa de incidência de tuberculose por concelho de residência e a proporção de indivíduos em agrupamento molecular foi feita usando o coeficiente de correlação linear de Pearson e o seu respectivo teste de significância. Para determinar os padrões de tendência destas características recorreu-se à regressão linear simples e à regressão linear quadrática.

Resultados Principais

Na Região de Lisboa e Vale do Tejo, em 2003, foram declarados 1758 casos de tuberculose e a taxa de incidência observada foi de 50,6/100.000 habitantes (IC95% 48,3-53,1/100.000 habitantes).

Em relação à 1.^a parte do projecto de investigação, a sensibilidade dos três sistemas de vigilância em simultâneo foi de 95,0% (IC95% 92,9-96,7).

Na 2.^a parte, o estudo ecológico realizado indicou que a variação da taxa de incidência de tuberculose por concelho de residência depende da distribuição dos estabelecimentos prisionais ($\beta=25,595$; $p=0,001$) e também da infecção pelo VIH ($\beta=0,547$; $p=0,004$).

Em relação à 3.^a parte do trabalho, observaram-se 6,0% (55/923) dos casos de tuberculose multirresistente. A análise multivariada indicou que os casos de retratamento (OR 15,985; IC95% 4,376-58,390) e os prestadores de cuidados de saúde (OR 12,339; IC95% 2,400-63,429) tinham um risco acrescido de multirresistência.

Relativamente à 4.^a parte, os resultados sobre a caracterização molecular mostraram que pertencer a um agrupamento molecular está simultaneamente associado aos doentes nascidos fora de Portugal (OR 0,532; IC95% 0,334-0,847), aos doentes com tuberculose pulmonar (OR 2,756; IC95% 1,273-5,967) e aos doentes infectados pelo VIH (OR 1,779; IC95% 1,087-2,912). A taxa de agrupamento molecular encontrada foi de 54,2%. No estudo ecológico realizado, verificou-se a existência de uma correlação entre a taxa de incidência de tuberculose por concelho de residência e o pertencer aos maiores agrupamentos moleculares (coeficiente de correlação de Pearson $R:-0,623$; $p=0,003$).

Conclusões e Recomendações

Com este estudo foi evidente a necessidade de se desenvolver um sistema único e integrado de vigilância epidemiológica da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Os resultados obtidos vieram igualmente demonstrar a associação entre a incidência de tuberculose e a incidência de infecção VIH nos estabelecimentos prisionais e, ainda, alertar para a importância da transmissão da multirresistência na prática clínica, justificando-se, assim, o desenvolvimento de programas de vigilância e controlo específicos para conter a transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* nas prisões e nos serviços de saúde. Foi ainda confirmada a pertinência de se iniciar a caracterização molecular sistemática da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, dirigida a grupos populacionais específicos ou a comunidades fechadas, como complemento às investigações epidemiológicas.

Palavras chave: tuberculose; técnica de captura-recaptura; sensibilidade da vigilância epidemiológica; epidemiologia molecular; *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units-Variable Number Tandem Repeats* (MIRU-VNTR); estudos ecológicos; tuberculose multirresistente; tuberculose extensivamente resistente; infecção pelo VIH; tuberculose em estabelecimentos prisionais; tuberculose em profissionais de saúde; transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

SUMMARY

Introduction

There are few studies in Portugal assessing the frequency and factors of transmission of *Mycobacterium tuberculosis* infection. In order to contribute to a better knowledge of the recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis* infection, a population-based study was undertaken on the molecular diversity of *Mycobacterium tuberculosis* strains, isolated from individuals living in the Health Region of Lisboa and Vale do Tejo in 2003. The study made possible some answers about the pattern of transmission of infection of *Mycobacterium tuberculosis* and the demographic, social-behavioural, and clinical factors associated with this transmission.

Objectives

This study sought to:

- 1) Assess the sensitivity of the epidemiological systems of surveillance of incident cases of tuberculosis;
- 2) Characterize the epidemiology of tuberculosis and analyze the correlation between the observed incidence and its respective demographic, clinical, and local development factors;
- 3) Identify the demographic, social-behavioural, and clinical factors associated to the patterns of susceptibility in anti-tuberculosis first-line drugs;
- 4) Characterize the molecular diversity of strains of *Mycobacterium tuberculosis* in order to identify the associated demographic, social-behavioural, and clinical

factors, as well as analyzing the correlation between the observed incidence and the frequency of molecular clusters.

Material, Population, and Methods

We used a type of observational study, cross-section or ecological, with an analytical component.

The studied population included all individuals with a diagnosis of tuberculosis in 2003, living in the Health Region of Lisboa and Vale do Tejo who were notified to at least one of the three sources of data on morbidity from tuberculosis in Portugal (Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG - TB), Doenças de Declaração Obrigatória (DDO) and Sistema de Vigilância da Resistência aos Antibacilares (VigLab-Tuberculose)). Aiming the initial established objectives, the research project was divided into four parts.

Part 1 measures the sensitivity of surveillance systems, which was performed using the technique of capture-recapture applied to the three data sources mentioned above and using log-linear models.

Part 2 includes the description of demographic characteristics, social-behavioural, and clinical aspects of the studied population, calculated through absolute and relative frequencies and tested using the homogeneity chi-square test to compare the distributions of these characteristics by district residence. For the correlation analysis between the incidence rates by county of residence and the demographic, clinical and local development factors, both Pearson linear correlation coefficient and multiple linear regression models were applied.

In Part 3, the univariate analysis between the patterns of susceptibility to the first-line anti-tuberculosis drugs and the demographic, social-behavioural, and clinical factors under study was performed by using the chi-square test and Fisher's exact test. The intensity of association was assessed by calculating the *Odds ratio* and their respective

confidence intervals. Multivariate analysis was performed by binary logistic regression using the computational *Forward stepwise* procedure, so as to adjust the *Odds ratio* controlling for potential confounding variables, and also to define the final prediction model. A statistical significance level of 5% and confidence intervals of 95.0% were assumed.

In the 4th – and last – part of the study, the molecular characterization was performed on the isolated strains of *Mycobacterium tuberculosis* through the technique *Mycobacterial interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem repeats* (MIRU-VNTR). The univariate and multivariate analysis described above were applied to determine the demographic, social-behavioural, and clinical determinants, as well as the molecular clusters of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in the Health Region of Lisboa and Vale do Tejo in 2003. The rate of recent transmission was calculated by subtracting the number of molecular groups from the number of isolated molecular clusters and finally dividing by the total number of isolates of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. The analysis of correlation between the incidence rate of tuberculosis by county of residence and the proportion of individuals in molecular groups was done using the Pearson's linear correlation coefficient and its significance test. To determine the patterns of these features simple linear regression and quadratic regression models were applied.

Main results

In the Health Region of Lisboa and Vale do Tejo, in 2003, 1758 cases of tuberculosis were notified. The observed incidence rate was 50.6 per 100,000 inhabitants (CI95% 48.3-53.1/100,000 inhabitants).

In the 1st part of the research project, the simultaneous sensitivity of the three monitoring systems was 95.0% (CI95% 92.9-96.7).

In part 2, the ecological study conducted indicated that the variation in the incidence rate of tuberculosis by county of residence depends upon the distribution of penal facilities ($\beta=25.595$; $p=0.001$) and HIV infection ($\beta=0.547$; $p=0.004$).

In the 3rd part of the study, there were 6.0% (55/923) of cases of multi-drug-resistant tuberculosis. Multivariate analysis indicated that cases of re-treatment (OR15.985; 95% CI 4.376-58.390) and health-care providers (OR12.339; 95% CI 2.400-63.429) experienced an increased risk of multidrug resistance.

The fourth part of the study included the results of the molecular characterization, and provided evidence that belonging to a molecular cluster is associated with foreign-born patients (OR 0.532; 95% CI 0.334-0.847), patients with pulmonary tuberculosis (OR 2.756; 95% CI 1.273 -5.967) and HIV-infected patients (OR 1.779; 95% CI 1.087-2.912). The rate of molecular clustering was 54.2%. In the ecological study, we established a correlation between the incidence rate of tuberculosis by county of residence and the fact that one belongs to the larger molecular clusters (Pearson correlation coefficient R: -0.623; $p=0.003$).

Conclusions and Recommendations

According to this study, the need of development of a unique and integrated epidemiological surveillance system for *Mycobacterium tuberculosis* infection was widely demonstrated. The obtained results also demonstrated the association between the incidence of tuberculosis and the incidence of HIV infection in penal facilities. We also warn about the importance of transmission of multidrug resistance in clinical practice, thereby justifying the development of specific surveillance and control systems, in order to contain the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* infection both in penal and health facilities. In addition, there is evidence that systematic molecular

characterization must be implemented, targeting specific population groups or closed communities, as a complement to epidemiological research.

Keywords: tuberculosis; technique of capture-recapture; sensitivity of surveillance, molecular epidemiology; *Mycobacterial interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem repeats* (MIRU-VNTR); ecological studies; multiresistant tuberculosis; extensively resistant tuberculosis; HIV infection, tuberculosis in prisons; tuberculosis in health care professionals; recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis* infection.

CAPÍTULO 1

FUNDAMENTO, OBJECTIVOS E ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO

1.1. Fundamento do estudo

Apesar dos esforços no controlo da tuberculose e da elevada taxa de sucesso terapêutico observada em alguns países desenvolvidos, a transmissão e o aparecimento de casos novos de tuberculose continuam a ser uma realidade (Granich, Oh, Lewis *et al.*, 2005; Dye, Watt, Bleed, 2005). De facto, a co-infecção VIH, a imigração, os refugiados, os sem-abrigo, o alcoolismo e a toxicodependência, entre outros, têm sido identificados como alguns dos factores de risco quer para a multirresistência, quer para a transmissão recente da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* nos países desenvolvidos (Nettleman, 2005; Granich, Oh, Lewis *et al.*, 2005; Dye, Watt, Bleed, 2005; Haddad, Wilson, Ijaz, *et al.*, 2005; Clark, Li, Driver *et al.*, 2005; Van Embden, Cave, Crawford *et al.*, 1993).

Em Portugal, a taxa de incidência dos casos sem história de tratamento antituberculoso anterior foi de 25,3/100.000 habitantes e de 2,2/100.000 habitantes nos casos de retratamento em 2008. Dados de 2006 indicam uma taxa de mortalidade por tuberculose no nosso país de 1,4/100.000 habitantes (Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, 2009).

À semelhança de muitos outros países europeus, a assimetria da distribuição geográfica em Portugal tem indicado que a tuberculose é hoje um fenómeno dos grandes centros urbanos. Esta realidade é evidenciada na figura 1, onde se encontram assinalados os seis distritos que em 2008 apresentaram as taxas de incidência mais elevadas, sendo os distritos do Porto, de Viana do Castelo e de Lisboa os de maior incidência, com taxas de 36,0, 35,4 e de 34,0 por 100.000 habitantes, respectivamente (Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, 2009). Por outro lado, e constituindo 2,0% (1,6% sem história de tratamento anterior e 7,3% em retratamento) do número total de casos de tuberculose em Portugal, a tuberculose multirresistente está praticamente circunscrita às

áreas metropolitanas do Porto e, principalmente, de Lisboa, sendo que 66,0% dos casos prevalentes de tuberculose multirresistente são residentes na Região de Lisboa e Vale do Tejo.

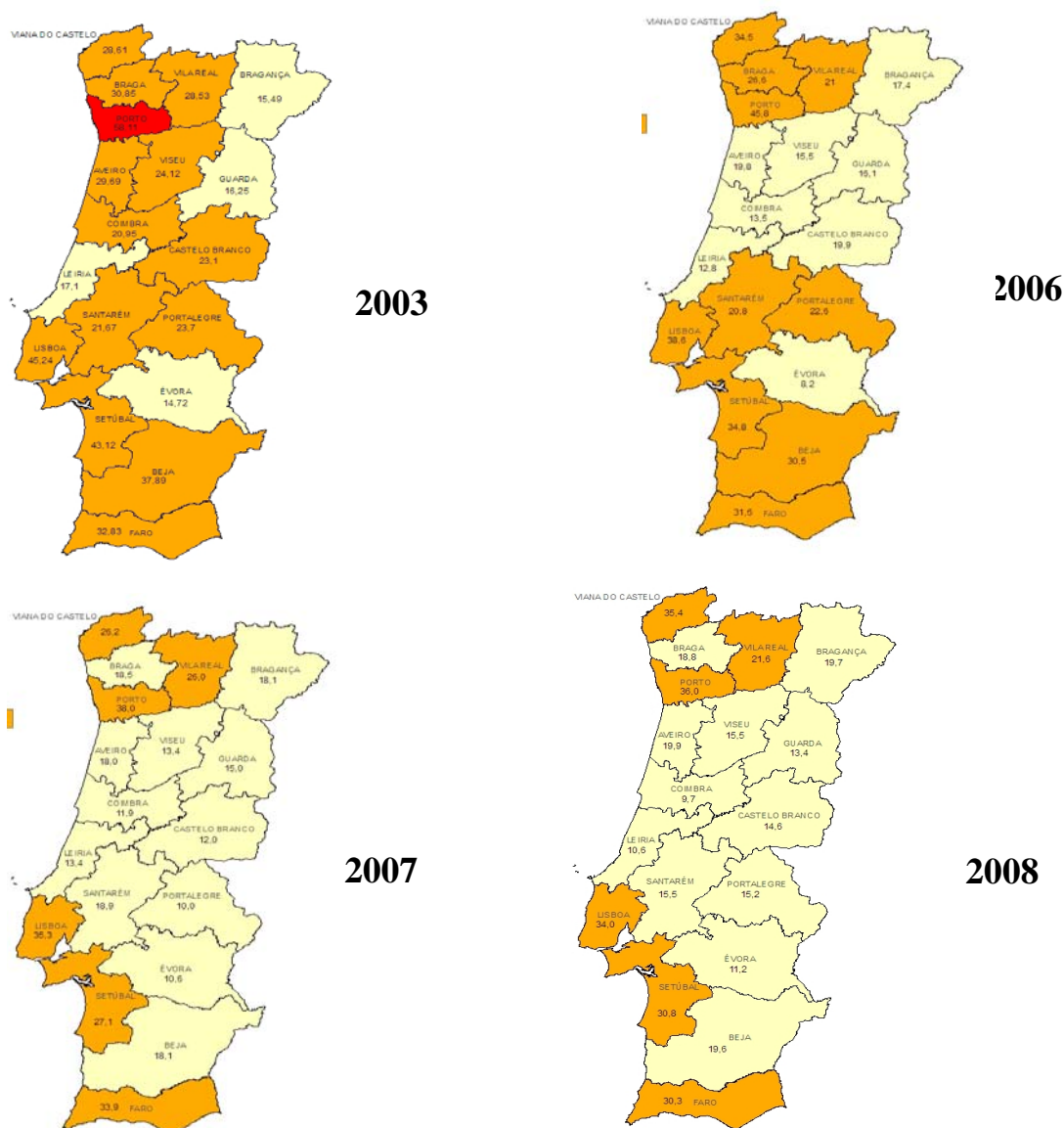


Figura 1. – Taxa de Incidência da TB em Portugal Continental em 2003, 2006, 2007 e 2008: Distritos com incidência >50,0/100.000 habitantes a encarnado, intermédia (≥20,0–49,0/100.000 hab.) a laranja e distritos com baixa incidência (<20,0/100.000 hab.) a amarelo. As Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores têm <20/100.000 hab. em 2003 e 2008 (adaptado de Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, 2009)

Muitos dos estudos sobre a transmissão da tuberculose não teriam sido possíveis sem a utilização de técnicas de tipificação genética que, obtendo a “impressão digital” (*fingerprinting*) do genoma bacteriano, permitiram pela primeira vez a diferenciação de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* com elevado grau de confiança (Van Embden, Cave, Crawford *et al.*, 1993; Van Soolinger, 2001). De facto, a caracterização genética é reconhecida hoje como o instrumento de eleição no estudo da transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*, fornecendo informação crucial sobre os determinantes, o potencial de propagação e a evolução da tuberculose (Granich, Oh, Lewis *et al.*, 2005; Maguire, Dale, McHugh *et al.*, 2003; Martínez, Arnáez, Sánchez *et al.*, 2003; Van Soolingen, Borgdorff, Haas *et al.*, 1999; Haldal, Dahle, Sandven *et al.*, 2003; Hayward, Goss, Drobniewski *et al.*, 2002; Weezenbeek, Sebek, van Gerven *et al.*, 2003; Van Deutekom, Hoijng, Haas *et al.*, 2004; Murry, Nardell, 2002; Nguyen, Gilbert, Marks, 2004;). As técnicas genotípicas, nomeadamente *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) (Van Embden, Cave, Crawford *et al.*, 1993; Van Soolinger, 2001;), *Spoligotyping* (Van Soolinger, 2001; Kamerbeek, Schouls, Kolk *et al.*, 1997;) e mais recentemente *Mycobacterial Interspersed* (Frothingham, Meeker-O’Connell, 1998; Supply, Lesjean, Savine *et al.*, 2001; Van Deutekom, Supply, Haas *et al.*, 2005), são as técnicas moleculares reconhecidas em todo o mundo para o estudo da transmissão da tuberculose, assumindo-se que estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* de diferentes doentes, relacionadas epidemiologicamente e que apresentam igual padrão genotípico, são integradas no mesmo agrupamento molecular, e consideradas como resultantes de uma provável transmissão recente da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (Granich, Oh, Lewis *et al.*, 2005; Maguire, Dale, McHugh, *et al.*, 2003; Martínez, Arnáez, Sánchez *et al.*, 2003; Van Soolingen, Borgdorff, Haas *et al.*, 1999; Haldal, Dahle, Sandven *et al.*, 2003; Hayward, Goss, Drobniewski *et al.*, 2002; Weezenbeek, Sebek, van Gerven *et al.*, 2003; Van Deutekom, Hoijng, Haas *et al.*, 2004; Murry, Nardell, 2002; Nguyen, Gilbert, Marks, 2004).

Em Portugal, a tuberculose apareceu, em várias unidades hospitalares, relacionada com a infecção VIH e com a toxicodependência (Portugal, Brum, Viveiros *et al.*, 1998; Covas, Brum, Portugal *et al.*, 1998; Leon-Bernardo, Galiano, Brum *et al.*, 1998; Hannan, Peres, Maltez *et al.*, 2001). Entre 1996 e 1998, uma equipa de investigadores nacionais realizou um estudo molecular pioneiro em onze hospitais da região de Lisboa. Maioritariamente centrado em indivíduos com tuberculose multirresistente e infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), este estudo identificou um genótipo predominante, designado à data por *cluster* A (Portugal, Covas, Brum *et al.*, 1999), sendo actualmente conhecido por *cluster* Lisboa. Apesar de se tratar de um estudo de base institucional, os resultados obtidos foram indicadores de uma importante frequência de transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que necessariamente impôs e fundamentou estudos subsequentes (Portugal, Barreiros, Vultos *et al.*, 2008), que conduziram ao presente trabalho.

De facto, em Portugal são raros os estudos que avaliam a frequência e os factores de transmissão da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Por isso, propôs-se a realização de um estudo de base populacional sobre a diversidade genética de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis*, isoladas de indivíduos residentes numa área geográfica bem definida e num período de tempo específico, que permitisse responder a algumas das questões sobre o padrão de transmissão da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e sobre os factores demográficos, sócio-comportamentais e clínicos associados a essa transmissão.

No presente estudo, foi utilizada a técnica de MIRU-VNTR (Van Soolinger, 2001; Frothingham, Meeker-O'Connell, 1998; Supply, Lesjean, Savine *et al.*, 2001; Van Deutekom, Supply, Haas *et al.*, 2005) para a caracterização molecular dos isolados de *Mycobacterium tuberculosis* obtidos pela Rede VigLab-Tuberculose. Foram identificados como estirpes geneticamente idênticas, e consequentemente estirpes que

pertencem ao mesmo agrupamento molecular, os isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis* de diferentes doentes que apresentem o mesmo padrão de MIRU-VNTR, *i.e.*, que apresentam o mesmo número de repetições em cada uma de doze unidades repetitivas do genoma bacteriano.

Com este estudo pretendeu-se avaliar a sensibilidade da vigilância epidemiológica da morbilidade por tuberculose e caracterizar a epidemiologia da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* na Região de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, tendo em vista a identificação de grupos populacionais mais vulneráveis, a quem possam ser aplicadas medidas de prevenção e controlo específicas.

A elevada taxa de incidência na Região de Lisboa e Vale do Tejo e a existência de uma rede de vigilância laboratorial (Rede VigLab-Tuberculose) que, para o envio de isolados de *Mycobacterium tuberculosis* ao Laboratório de Micobactérias do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) para posterior caracterização molecular, está ainda confinada a esta região, justificou a escolha da população-alvo para este projecto de investigação a população residente na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

1.2. Objectivos gerais e específicos do estudo

Com a finalidade de contribuir para um melhor conhecimento sobre a epidemiologia da tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, estudaram-se todos os indivíduos com tuberculose, clínica e/ou laboratorialmente confirmada, residentes na referida região, e que foram declarados a pelo menos uma das três fontes de dados de morbilidade existentes em Portugal: Sistema Nacional de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB); Sistema de Doenças de Declaração Obrigatória (DDO) e o Sistema

Nacional de Vigilância da Resistência aos Antibacilares (VigLab-Tuberculose). Os objectivos gerais e específicos do estudo foram os seguintes:

OBJECTIVOS GERAIS	OBJECTIVOS ESPECÍFICOS	CAPÍTULO/ SECÇÃO E PÁGINA DOS RESULTADOS
I. Captura-recaptura para avaliação da sensibilidade dos sistemas de vigilância epidemiológica dos casos incidentes por tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003	<ol style="list-style-type: none">1. Estimar o número de casos de tuberculose e calcular a respectiva taxa de incidência na região e no período em estudo2. Calcular a sensibilidade dos três sistemas de vigilância em análise para todos os casos de tuberculose na região e no período em estudo3. Estimar o número de casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e tuberculose miliar na região e no período em estudo4. Calcular a sensibilidade dos três sistemas de vigilância em análise para os casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e tuberculose miliar na região e no período em estudo5. Estimar o número de casos de tuberculose com teste de susceptibilidade aos antituberculosos na região e no período em estudo6. Calcular a sensibilidade dos três sistemas de vigilância em análise para os casos de tuberculose com teste de susceptibilidade aos antituberculosos na região e no período em estudo7. Estimar o número de casos de tuberculose multirresistente na região e no período em estudo8. Calcular a sensibilidade dos três sistemas de vigilância em análise para os casos de tuberculose multirresistente na região e no período em estudo	Capítulo 4, ponto 4.1

<p>II. Caracterização epidemiológica da tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 – estudo transversal analítico</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Calcular a incidência dos casos observados de tuberculose por concelho de residência na região e no período em estudo 2. Calcular a incidência dos casos de tuberculose sem história de tratamento anterior e dos casos de retratamento por concelho de residência na região e no período em estudo 3. Calcular a incidência dos casos de tuberculose por sexo, grupo etário e concelho de residência na região e no período em estudo 4. Descrever as características demográficas dos indivíduos com tuberculose na região e no período em estudo 5. Descrever as características sócio-comportamentais dos indivíduos com tuberculose na região e no período em estudo 6. Descrever as características clínicas dos indivíduos com tuberculose na região e no período em estudo 7. Analisar a correlação entre a incidência observada de tuberculose, e também com o seu logaritmo natural, por concelho de residência e os respectivos indicadores demográficos, clínicos e de desenvolvimento no período em estudo 	<p>Capítulo 4, ponto 4.2</p>
<p>III. Caracterização do padrão de susceptibilidade aos anti-tuberculosos de 1ª linha na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Descrever o padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.ª linha dos indivíduos com tuberculose na região e no período em estudo 2. Identificar associações entre o padrão de sensibilidade simultânea à isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina e as características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos indivíduos na região e no período em estudo 3. Identificar associações entre o padrão de monorresistência à estreptomicina e as características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos indivíduos na região e no período em estudo 4. Identificar associações entre o padrão de multirresistência e as características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos indivíduos na região e no período em estudo 5. Identificar associações entre o padrão extensivamente resistente e as características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos indivíduos na região e no período em estudo 	<p>Capítulo 4, ponto 4.3</p>

<p>IV. Caracterização epidemiológica dos agrupamentos moleculares da infecção pelo complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> observados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Caracterizar a amostra de doentes elegíveis para o estudo, através da comparação das características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas entre os doentes que realizaram e não realizaram a caracterização molecular na região e no período em estudo 2. Analisar a diversidade molecular das estirpes de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> isoladas, utilizando a técnica de MIRU-VNTR 3. Identificar associações entre os agrupamentos moleculares e as características demográficas dos indivíduos com tuberculose na região e no período em estudo 4. Identificar associações entre os agrupamentos moleculares e as características sócio-comportamentais dos indivíduos com tuberculose na região e no período em estudo 5. Identificar associações entre os agrupamentos moleculares e as características clínicas e microbiológicas dos indivíduos com tuberculose na região e no período em estudo 6. Estimar a taxa de agrupamento molecular da infecção pelo complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nos indivíduos com tuberculose na região e no período em estudo 7. Descrever os maiores agrupamentos moleculares das estirpes do complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> isoladas dos indivíduos com tuberculose na região e no período em estudo 8. Analisar a correlação entre a incidência observada de tuberculose por concelho de residência e a frequência dos agrupamentos moleculares na região e no período em estudo 9. Analisar a correlação entre a incidência observada de tuberculose por concelho de residência e a frequência dos maiores agrupamentos moleculares (<i>i.e.</i>, com mais de 8 doentes por agrupamento) na região e no período em estudo 	<p>Capítulo 4, ponto 4.4</p>
---	--	----------------------------------

1.3. Organização do estudo

O projecto de investigação que a seguir se apresenta está organizado da seguinte forma:

Capítulo 1 - Fundamento, objectivos e organização do estudo. Trata-se do presente capítulo onde se justifica a importância do estudo, se descrevem os seus objectivos gerais e específicos e se apresenta a organização do trabalho.

Capítulo 2 - Introdução, onde se descreve o estado actual do conhecimento sobre a tuberculose, nomeadamente no domínio da história natural da doença, do risco de transmissão e infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, dos factores genéticos, demográficos, sócio-comportamentais e clínicos associados à progressão da tuberculose-infecção para tuberculose-doença, da epidemiologia da tuberculose no Mundo, na Europa e em Portugal, e ainda da caracterização molecular da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e da profilaxia e tratamento da tuberculose.

Capítulo 3 - Descrição do material, população e métodos, onde se apresenta o tipo de estudo aplicado, as fontes de dados e os instrumentos de medição, assim como se define a população em estudo, as variáveis em análise e sua operacionalização e ainda se descrevem os métodos utilizados para a recolha e análise dos dados. Descrevem-se igualmente as técnicas laboratoriais utilizadas no estudo do padrão de susceptibilidade aos antituberculosos e também no estudo da caracterização molecular das estirpes de *Mycobacterium tuberculosis*. Por último, apresenta-se a análise estatística aplicada para a concretização dos objectivos propostos.

Capítulo 4 - Apresentação dos resultados e discussão. Os resultados são descritos segundo os objectivos específicos do estudo e divididos em quatro partes. Em cada uma das partes optou-se por transcrever os objectivos explicitados no ponto 2 deste capítulo,

apenas para que seja mais fácil a apresentação e compreensão dos resultados obtidos. No final de cada uma das quatro partes dos resultados será apresentada a respectiva discussão dos principais resultados, seguindo a estrutura anterior.

Deste modo, no ponto 4.1 deste capítulo, apresentam-se os resultados da avaliação da sensibilidade dos sistemas de vigilância dos casos incidentes por tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, aplicando a técnica de captura-recaptura às três fontes de dados em apreciação. Será avaliada a sensibilidade dos três sistemas de vigilância para todos os casos incidentes de tuberculose na região e no período em estudo, bem como para os casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e tuberculose miliar, para os casos de tuberculose que realizaram o teste de susceptibilidade aos antituberculosos, e ainda para os casos de tuberculose multirresistente. No ponto 4.2, estima-se a incidência de tuberculose, descrevem-se a incidência observada e as características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos casos de tuberculose observados na região de saúde e no período em estudo. Analisa-se ainda a correlação entre a incidência dos casos observados de tuberculose por concelho de residência e os respectivos indicadores demográficos, clínicos e de desenvolvimento concelhio. No ponto 4.3 descrevem-se os diferentes padrões de susceptibilidade aos antituberculosos e identificam-se as associações entre esses padrões de susceptibilidade e as características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos casos de tuberculose observados na região e no período em análise. Por último, no ponto 4.4 apresentam-se os agrupamentos moleculares das estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* isoladas dos casos de tuberculose observados, determina-se a taxa de agrupamento molecular da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*, identificam-se as associações entre os agrupamentos moleculares encontrados e as características demográficas, sócio-comportamentais, clínicas e microbiológicas dos casos de tuberculose observados e analisa-se a correlação entre a

incidência dos casos de tuberculose observados por concelho de residência e a frequência dos agrupamentos moleculares na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

Capítulo 5 - Principais conclusões e recomendações, com base nos resultados apresentados e discutidos neste estudo.

CAPÍTULO 2

INTRODUÇÃO

2.1. Breves marcos históricos da tuberculose

A origem da tísica, mal proletário, peste branca ou simplesmente tuberculose, perde-se no tempo.

Encontrada em vértebras humanas com idades que datam do Período Neolítico, entre 8000 e 6000 anos a.C. (Herzog, 1998), identificada em múmias egípcias de 1550-1080 a.C. que apresentavam malformações esqueléticas, sugestivas de lesões tuberculosas da coluna dorsal – o que hoje se chama “Mal de Pott” – (Nerlich, Haas, Zink, Szeimies e Hagedorn, 1997), ou descoberta numa múmia peruana de 1000-1300 d.C. (Salo, Aufderheide, Buikstra *et al.*, 1994), a tuberculose atravessou todas as grandes civilizações da antiguidade, desde a egípcia à romana, passando pela grega.

Porém, é da Grécia que nos chega a primeira descrição da tuberculose. Hipócrates, que viveu entre 460-377 anos a.C., designou a doença por “tísica” (*Phthisis*, étimo de origem grega), termo que se manteria até meados do século XIX, e que assenta no seu principal sintoma - o emagrecimento, a consumpção. Apesar de estabelecer conceitos que hoje sabemos errados, como o da etiologia hereditária da doença (“*todo o tísico nasce de um tísico*”), Hipócrates ordenou os conhecimentos existentes, estabeleceu conceitos e deixou um legado enorme de informação sobre a tuberculose, desde a semiologia, à sintomatologia, ao prognóstico e terapêutica, que influenciou as comunidades médica e científica que se lhe seguiram (Herzog, 1998; Almeida, 1994; Pina, 2000).

Posteriormente, na civilização romana surgiu Galeno, que, contrariando a tese hereditária de Hipócrates, defendeu a natureza transmissível da tuberculose, e, pela primeira vez, sugeriu que o repouso era crucial para a cura da doença. Oitocentos anos depois, na Idade Média, viveu Avicena (980-1037), que detalhou os motivos que o levavam a considerar a tuberculose uma doença infecciosa (Almeida, 1994; Pina, 2000).

No século XVI, Girolamo Frescatoro (1478-1553) estabelece o conceito de transmissibilidade da doença, definindo padrões de contagiosidade e sugerindo a transmissão inter-humana (Almeida, 1994; Pina, 2000).

No século XVI, Zacarias Jansen inventa o microscópio, instrumento fundamental para os avanços na área do diagnóstico microbiológico, que culminariam, dois séculos mais tarde, com a identificação do agente etiológico responsável pela tuberculose.

Nos séculos XVI e XVII surgem em Portugal homens como Amato Lusitano, Garcia de Orta, Zacuto Lusitano e Curvo Semedo, que desencadeiam grandes desenvolvimentos nas áreas do diagnóstico e tratamento da tuberculose. É Curvo Semedo quem pela primeira vez refere os medicamentos com que tratava a doença: mercúrio fixo com ouro, leite humano, leite de burra, quintílio, descanso, bons ares do campo, balsâmicos contra a tosse, quina para a febre e boa alimentação (Almeida, 1994). A par desta prescrição, Curvo Semedo aconselha vivamente o clima de Beja para os tísicos, tendo assim dado um passo para o que, anos mais tarde, viria a ser uma das principais armas no combate à tuberculose, o clima.

É com a Revolução Industrial que a tuberculose se torna um grande problema de saúde pública, espalhando-se por todo o mundo (Bates e Stead, 1993). Na Europa, a tuberculose atingiu o seu pico nos séculos XVIII e XIX, com praticamente toda a população infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a doença responsável por um quarto da mortalidade do Continente Europeu. Foi o auge da então designada “Peste Branca”, para a qual contribuiu fortemente a vinda para as grandes cidades das populações rurais, em situação de miséria e a viver em condições sub-humanas, onde a fome e a doença foram caminho fácil para a explosão da tuberculose. A tudo isto, acrescentam-se a industrialização e as desumanas condições de trabalho que esta impunha aos seus trabalhadores, vitimando centenas de pessoas por dia.

Mas a data mais marcante da história da tuberculose foi o dia de 24 de Março de 1882, quando Robert Koch anunciou ao mundo que tinha identificado o microorganismo responsável pela tuberculose. Era ele o *Mycobacterium tuberculosis*, que passou para a posteridade a ser designado pelo seu nome – bacilo de Koch (Almeida, 1994; Pina, 2000; Bates e Stead, 1993). Robert Koch não só isolou o *Mycobacterium tuberculosis*, como demonstrou a importância da via inalatória como fonte de contágio, e ainda produziu a tuberculina, que pensou na altura ser um princípio terapêutico, mas que o futuro revelou ser apenas um instrumento de diagnóstico.

Na mesma época, Paul Ehrlich demonstrou que a parede do bacilo de Koch era ácido-álcool resistente e criou uma técnica de coloração específica para esta bactéria, mais tarde aperfeiçoada por Ziehl Neelsen. A par destas descobertas, Konrad Roentgen surgiu com um método de diagnóstico, os raios X (Bates e Stead, 1993).

Os trabalhos sobre as micobactérias progrediram, e foi em 1921 que Calmette e Guérin usaram pela primeira vez a vacina contra a tuberculose, uma variante atenuada de *Mycobacterium bovis*, sendo ainda hoje a única vacina disponível. Designado por Bacilo de Calmette e Guérin (BCG), a vacinação com o BCG é relativamente eficaz na prevenção de algumas formas graves de tuberculose, tais como a meningite e a disseminação tuberculosa nas crianças, sendo por isso recomendada pela OMS, apesar do seu contributo limitado na redução da transmissão da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* (Bates e Stead, 1993).

A partir de 1944, ano em que Selman Alban Waksman descobriu a estreptomicina, iniciou-se o tratamento da tuberculose com elevada efectividade. Seguiu-se a descoberta do ácido p-aminosalicílico em 1946, da pirazinamida em 1950, da isoniazida em 1952, do etambutol em 1961, da rifampicina em 1965, e finalmente na década de 80 surgem as fluorquinolonas, entre outros. Apesar do aparecimento dos fármacos antituberculosos, e

ao contrário do que se pensava nos anos 80, a tuberculose não foi eliminada, mas a introdução dos antibióticos foi uma importante causa do declínio da doença e do início de um percurso diferente, embora ainda cheio de obstáculos.

De facto, com a adopção de terapêutica antituberculosa combinada, do tratamento ambulatorio e dos esquemas de curta duração, que foram sendo implementados entre os anos 50 e 70, parecia que o problema da tuberculose estava em vias de resolução. Porém, em 1985, os Estados Unidos da América viram a curva da incidência de tuberculose inverter-se, e cedo se constatou que a principal causa era a recém-chegada Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Rapidamente a incidência da tuberculose aumentou em todo o mundo, tendo o seu ressurgimento levado a OMS a declarar, em 1993, a tuberculose como uma emergência global (Nakajima, 1993).

2.2. História natural da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*

Actualmente, existem mais de 50 espécies micobacterianas reconhecidas internacionalmente pelo Comité Internacional de Bacteriologia Sistemática. Sabemos hoje que a maioria destas espécies não é patogénica para o homem. Em geral, as micobactérias encontram-se na flora saprófita do homem e no ambiente, sendo isoladas principalmente do solo, mas existindo também na água doce e na água do mar. A par destas micobactérias saprófitas, que inalamos e ingerimos regularmente, existe um número limitado de espécies que apenas sobrevive no estado patogénico estrito para o homem e para certos animais. H. David, e mais tarde N. Rastogi, (David, 1976; David, Brum, Prieto, 1994; Rastogi, Legrand, Sola, 2001) propuseram a classificação clínica

das micobactérias em três grupos: estritamente patogénicas, potencialmente patogénicas ou oportunistas, e raramente patogénicas (tabela 1).

Tabela 1 – Classificação das micobactérias segundo o risco de infecção (adaptado de David, 1976; David, Brum, Prieto, 1994; Rastogi, Legrand, Sola, 2001)

Classificação	Espécie
Estritamente patogénicas	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. leprae</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. haemophilum</i>
Potencialmente patogénicas ou oportunistas	<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. shimoidei</i> , <i>M. asiaticum</i>
Raramente patogénicas	<i>M. gordonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. thermoresistibile</i> , <i>M. microti</i> , <i>M. triviale</i> , <i>M. gastri</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. flavescens</i> , entre outras

Dentro do género *Mycobacterium* existe um número de espécies próximas agrupadas em complexos, de acordo com as suas características genéticas, fenotípicas e culturais. O complexo *Mycobacterium tuberculosis* inclui as espécies *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* e, mais recentemente, *Mycobacterium canetti* (Roth, Fisher, Hamid *et al.* 1998; Van Soolingen, Hoogenboezem, de Haas *et al.* 1997) e *Mycobacterium pinipedii* (Cousins, Bastida, Cataldi *et al.*, 2003).

Das espécies referidas do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, distinguem-se a *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium africanum* devido à sua elevada patogenicidade no ser humano. Nos países desenvolvidos, *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium africanum* raramente são causa de doença, sendo a maioria dos casos de tuberculose atribuídos ao *Mycobacterium tuberculosis*.

A patogenia da tuberculose resulta da uma interacção contínua entre o hospedeiro e o bacilo. A infecção tuberculosa origina uma dupla resposta imunológica, humoral e celular. A primeira depende da produção de anticorpos, desconhecendo-se até à data a sua função. A segunda, a imunidade celular, desempenha um papel protector importante desencadeado pelos macrófagos e pelos linfócitos T.

Sabe-se que a tuberculose é uma infecção não obrigatoriamente seguida de doença. O *Mycobacterium tuberculosis* é transportado em partículas de 1 a 5 µm, em suspensão na atmosfera, que são expelidas por pessoas com tuberculose pulmonar ou das vias aéreas, através da tosse, espirro ou da fala.

A história natural da infecção tuberculosa pode ser dividida em quatro fases principais (Dannenberg, 1989; Flynn, Chan, 2001; Ellner, 1997):

A *primeira fase* do processo fisiopatológico, em que não há multiplicação bacteriana, inicia-se quando as partículas infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* atingem os alvéolos pulmonares de um indivíduo susceptível, e os bacilos são fagocitados pelos macrófagos alveolares, podendo ou não destruí-los. Esta destruição depende das propriedades microbicidas dos macrófagos, da virulência do bacilo e ainda do número de bacilos existentes nas partículas inaladas, que se calcula serem entre 1 a 10. Esta reduzida carga antigénica não é suficiente para provocar uma resposta imunitária.

A *segunda fase* instala-se quando os macrófagos são incapazes de destruir ou inactivar o bacilo, que se vai dividindo no seu interior. Após divisões sucessivas, o macrófago é destruído e um grande número de bacilos vai infectar outros macrófagos. Numerosos monócitos e macrófagos, da circulação sistémica, chegam então ao local da infecção. Estes novos e imaturos macrófagos fagocitam rapidamente os bacilos libertados. Nesta fase estabelece-se uma relação de simbiose entre os macrófagos e os bacilos, sem se

lesarem mutuamente. A multiplicação micobacteriana progride, e cada vez mais macrófagos e bacilos se acumulam na lesão.

A *terceira fase* começa quando termina a multiplicação das bactérias, e o número de bacilos viáveis é suficiente para se dar uma resposta imunitária celular. Surge uma lesão inicial, um pequeno foco granulomatoso primário – foco de Ghon – cujo número de bacilos pode ultrapassar os cem mil. Os bacilos são drenados para os gânglios linfáticos regionais (na maioria das vezes hilares e mediastínicos), onde continuam a dividir-se, e posteriormente atingem a corrente sanguínea, sendo então disseminados para diversos órgãos. Esta disseminação é acompanhada de proliferação bacteriana, e, após duas a dez semanas, o sistema imunitário nos indivíduos imunocompetentes interrompe este processo, ficando alguns dos bacilos em dormência, mas viáveis durante um número indeterminado de meses ou anos. Este estágio de contenção da multiplicação bacilar designa-se por infecção tuberculosa latente ou tuberculose-infecção (Flynn, Chan, 2001; Kunst, 2006; Cohn, 2000; Powell, 2008).

A imunidade celular permite estabelecer um mecanismo eficaz de defesa contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Nesta fase de primo-infecção tuberculosa, proliferam os linfócitos T específicos para os antígenos bacilares, levando à interrupção da bacteriemia e à resolução progressiva da lesão primária. De facto, em geral, a lesão vai regredindo, a maioria dos bacilos são fagocitados e destruídos por macrófagos micobatericidas, acabando por se formar uma cicatriz que poderá calcificar. No interior destas cicatrizes fibrocaseosas, os bacilos continuam vivos, permitindo a persistência da infecção num estado latente, que se pode estender por toda a vida do indivíduo. As pessoas com tuberculose latente geralmente reagem ao teste cutâneo à tuberculina, não têm sintomatologia de tuberculose activa, e não são infecciosas. De facto, a tuberculose tem um baixo risco de infecção dos indivíduos expostos e um muito longo e imprevisível período de incubação. Estima-se que, em 90,0% dos casos, a infecção

tuberculosa é controlada e as pessoas permanecem assintomáticas (Flynn e Chan, 2001; Kunst, 2006; Cohn, 2000; Powell, 2008).

A *quarta e última fase* surge após a infecção, em que é necessário que haja uma multiplicação bacteriana suficiente para ultrapassar a capacidade imunológica do indivíduo e, assim, aparecerem lesões evolutivas e sintomas – tuberculose-doença ou activa – num período de alguns meses. Esta fase corresponde à liquefação e cavitação das lesões. O material caseoso liquefeito constitui um óptimo meio de cultura para a multiplicação dos bacilos pela primeira vez num ambiente extracelular, atingindo grandes números e constituindo uma enorme carga antigénica, extremamente tóxica para os tecidos. As paredes dos brônquios vizinhos necrosam e rompem, formando-se cavidades tuberculosas. Os bacilos podem, então, ser expelidos pelas vias aéreas, atingem outras zonas do pulmão, e são eliminados para a atmosfera em grandes quantidades. O doente é, nesta fase, extremamente contagioso.

Do ponto de vista epidemiológico é importante perceber os três componentes que contribuem para a morbilidade da tuberculose, e, assim, distinguir na tuberculose-doença as formas primária e pós-primária (World Health Organization, 1996; Fonseca Antunes, 2000):

- 1) *Tuberculose primária progressiva* – é a designação que se dá ao resultado da progressão de uma infecção sub-clínica para doença nos primeiros cinco anos após a infecção, embora seja frequente a doença ocorrer nos primeiros três meses. É a forma de tuberculose activa clássica das crianças;
- 2) *A tuberculose pós-primária*, no passado designada por tuberculose secundária, é a que se desenvolve e diagnostica após cinco ou mais anos depois da primeira infecção, e que pode ocorrer por reactivação ou por reinfecção:

2.1) *Reactivação endógena* – quando o bacilo que persiste dormente nos tecidos por meses ou anos após infecção começa a multiplicar-se; estamos perante uma tuberculose activa que resulta de reactivação endógena de uma infecção anterior;

2.2) *Reinfecção exógena* – quando um indivíduo, que já teve uma primeira infecção, fica doente como resultado de uma nova infecção, que se sobrepõe à primeira devido a nova inoculação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis*.

A tuberculose pós-primária é uma forma de tuberculose quase exclusiva do adolescente com mais de 15 anos de idade e do adulto. Afecta geralmente os pulmões, mas pode atingir qualquer órgão ou sistema. É caracterizada por destruição pulmonar extensa com cavitação, baciloscopia positiva, envolvimento do lobo superior, geralmente sem linfadenopatia intratorácica (Flynn e Chan, 2001; Kunst, 2006; Cohn, 2000; Dannenberg, 1989).

Não é possível distinguir directamente se uma tuberculose no adulto é uma tuberculose endógena ou exógena, e a abordagem diagnóstica e terapêutica aplicada é a mesma. No entanto, é crucial estimar a importância relativa da reactivação endógena e da reinfecção exógena, pois condicionam as estratégias de prevenção e controlo. Em países com baixa incidência de tuberculose, quase todos os casos são devidos à reactivação endógena, como é o caso dos países mais desenvolvidos, em que o ressurgimento da tuberculose resulta essencialmente da reactivação de lesões antigas de primo-infecção. Em geral, nos países desenvolvidos, quanto menor for o risco de infecção, e quanto mais idosa for a população, mais importante se torna a reactivação endógena como fonte de novos casos de doença. Em contrapartida, nos países subdesenvolvidos e de elevada prevalência, o peso da reinfecção exógena permanece, e parece que vai continuar a ter grande importância nas próximas décadas (World Health Organization, 2008a).

Em resumo, o conhecimento das contribuições relativas da doença primária, da reinfecção exógena e da reactivação endógena para a morbilidade da tuberculose tem implicações directas na orientação das estratégias de saúde pública a adoptar. De facto, se soubermos que numa comunidade a maior proporção de casos de doença se deve a infecções recentes ou a reinfecções exógenas, e menos a reactivações endógenas, podemos dirigir as medidas de controlo na redução da duração da transmissibilidade.

Presentemente, os estudos de biologia molecular têm tornado possível a diferenciação de uma reactivação endógena de uma reinfecção exógena, desde que se tenha um isolado prévio do doente, ou, então, desde que exista e estirpe suspeita de ser a fonte de infecção recente (Flynn e Chan, 2001; Small, Hopewell, Singh, Paz, Parsonnet, Ruston *et al.*, 1994). O assunto da caracterização molecular da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* será mais detalhadamente abordado no ponto 6 deste capítulo.

2.3. Risco de transmissão e infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*

Estimativas actuais sugerem que cerca de um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Nos países desenvolvidos, a maior parte das pessoas infectadas pertence à população idosa, enquanto que nos países subdesenvolvidos a infecção atinge mais os grupos etários reprodutivos e economicamente activos. A redução do risco de infecção passa pela detecção precoce dos casos infecciosos e pelo tratamento completo dos casos identificados (World Health Organization, 2008a).

Consideram-se actualmente os seguintes grupos populacionais como grupos com risco acrescido para a exposição ou infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (CDC, 1995; World Health Organization, 2008a; Duarte, Amado, Lucas *et al.*, 2006):

- Contactos próximos (*i.e.*, pessoas que permanecem pelo menos 40 horas com um caso índice nos 3 meses anteriores ao diagnóstico, por exemplo, em situações de partilha da mesma casa ou local de trabalho com pessoas suspeitas ou doentes com tuberculose);
- Imigrantes, incluindo crianças, nos últimos 5 anos, que sejam oriundos de países com elevada incidência ou prevalência de tuberculose;
- Pessoas residentes ou a trabalhar em instituições de risco, como estabelecimentos prisionais, lares, instituições mentais, residências comunitárias de apoio social;
- Trabalhadores de saúde que contactam com doentes de risco;
- Pessoas que vivem à margem dos serviços médico-sociais (por exemplo, sem-abrigo, dependentes de álcool e de drogas);
- Minorias étnicas ou raciais consideradas de risco acrescido;
- Crianças e adolescentes expostos a adultos que pertencem a grupos de risco.

A noção de contágio e a natureza transmissível da tuberculose foi resumida em diversos estudos (Adler e Rose, 1996; Haas e Haas, 1996). Do ponto de vista histórico, a ideia do contágio na transmissão da tuberculose, e de esta se dar por via aérea, data do ano 300 a.C. Lembramos que Aristóteles escreveu: “Por que razão, quando alguém chega perto dos consumptivos... contrai a doença, ao passo que não adquire apoplexia, febre, ou muitas outras doenças? Na tísica, a razão é que o ar é mau e indigesto... Na proximidade do consumptivo, respira-se este ar pernicioso. Apanha-se a doença, porque existe no ar qualquer coisa que a produz.”

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* faz-se, geralmente, de homem para homem, por via aérea, através da inalação de gotículas infecciosas. O risco de infecção está relacionado com a quantidade de bacilos inalados, com a duração da exposição às gotículas, com a virulência do bacilo e com a susceptibilidade individual à infecção (World Health Organization, 1996). A origem da transmissão está num indivíduo

bacilífero que tosse, espirra, fala ou canta. Muito mais raramente, a porta de entrada do *Mycobacterium tuberculosis* é digestiva, cutânea ou pelas outras mucosas, que, apesar de terem menor significado epidemiológico, têm interesse em situações particulares, como por exemplo a tuberculose congénita (Flynn e Chan, 2001). De facto, o risco de infecção de um indivíduo susceptível é maior com um contacto prolongado, num local onde esteja alguém com tuberculose pulmonar e com baciloscopia positiva. O risco de transmissão por um indivíduo com tuberculose pulmonar, mas com baciloscopia negativa, é baixo, sendo ainda menor nos casos de tuberculose extrapulmonar (pleural, ganglionar, miliar, meníngea, renal, urogenital, pericárdica, peritonal, osteoarticular, gastro-intestinal e oftálmica). De facto, a tuberculose não respiratória raramente é contagiosa, embora a sua transmissão tenha sido documentada, nomeadamente através da produção de aerossóis durante autópsias, drenagens e irrigação de tecidos (Lundgren, Norrman, 1987; Hutton, Stead, Cauthen *et al.* 1990). Acrescente-se que cerca de 70% dos casos de tuberculose são pulmonares, e que a tuberculose extrapulmonar é mais comum nas crianças e nos indivíduos imunocomprometidos (World Health Organization, 2008b).

Se é certo que os doentes com baciloscopias positivas são de longe as fontes de infecção mais potentes na comunidade, não se pode igualmente concluir que os doentes com baciloscopia negativa não sejam de todo transmissores de infecção. Num estudo em que se usaram técnicas de caracterização moleculares, demonstrou-se que 17,0% dos casos de transmissão foram atribuídos a doentes índice com baciloscopias negativas na altura do diagnóstico, correspondendo a cerca de um quinto de todas as transmissões avaliadas (Behr, Warren, Salamon *et al.*, 1999; Flynn e Chan, 2001).

Estima-se que um indivíduo com uma tuberculose activa não tratada infectará 10 a 15 pessoas por ano. Estima-se, também, que cerca de 10,0% das pessoas infectadas desenvolverão uma tuberculose activa, e que, em metade destas, a doença surgirá nos

dois primeiros anos após infecção (Cohn, 2000; Powell, 2008; World Health Organization, 1996).

Uma vez infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, o indivíduo permanece infectado durante muito tempo, provavelmente para o resto da vida. A maioria (90,0%) dos infectados nunca desenvolverão a doença, pois o seu sistema imunitário é capaz de controlar e impedir o desenvolvimento dos bacilos, ficando estes numa fase de dormência durante longos períodos de tempo (World Health Organization, 1996).

Sabe-se também que as pessoas imunocompetentes, uma vez infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, ficam menos susceptíveis a reinfecções subsequentes. Igualmente, e apesar de a vacina pelo BCG não interferir no risco de infecção, a vacinação diminui a probabilidade de progressão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* para tuberculose activa, prevenindo o desenvolvimento de formas graves de tuberculose, nomeadamente da tuberculose miliar e meníngea em crianças (Colditz, Brewer, Berkey *et al.*, 1994; Rodrigues, Diwan, Wheeler, 1993). De facto, o risco de desenvolver a doença quando se sofre uma infecção exógena é menor se já tiver havido uma infecção anterior, indicando assim o efeito protector do contacto prévio com o *Mycobacterium tuberculosis*.

Mas, se o risco de uma pessoa imunocompetente infectada desenvolver uma tuberculose activa é de cerca de 10,0% ao longo da vida, esse risco é muito maior nos indivíduos imunocomprometidos. Por exemplo, nos indivíduos infectados pelo VIH, o risco anual de desenvolverem tuberculose activa é de 7,0% a 10,0% (Kaye, Frieden, 1996; Powell, 2008; World Health Organization, 1996; Guelar, Gatell, Verdejo *et al.*, 1993).

Em idades avançadas, ou perante situações em que exista uma imunodepressão, pode desencadear-se o progresso da infecção para a doença, por reactivação do bacilo latente mas também pode ser por reinfecção exógena. De facto, a infecção pelo VIH é exemplo

de um dos maiores factores de risco conhecido de progressão de tuberculose latente para doença clínica, sendo esse risco acrescido pela possibilidade de estes doentes com imunodepressão avançada poderem ser reinfectados por via exógena.

Para além da quantidade de bacilos inalados e da susceptibilidade individual de cada um à infecção, a capacidade de transmissão depende fundamentalmente de dois factores essenciais: da relação temporal-espacial entre as pessoas e da virulência do *Mycobacterium tuberculosis* (Vallway, Sanchez, Shinnick, 1998).

Relação temporal-espacial

É claro que os contactos próximos, *i.e.* pessoas que permanecem pelo menos 40 horas com um caso índice nos 3 meses anteriores ao diagnóstico, estão mais expostos à transmissão do que os contactos casuais. Há estudos de avaliação de risco que indicam que os contactos próximos de doentes bacilíferos têm uma probabilidade 50 vezes maior de se infectarem do que a população em geral. Nos contactos com doentes com cultura positiva, mas não bacilíferos, esse risco é 10 vezes superior. (Rieder, 1999).

Apesar de a probabilidade de se ser infectado diminuir com o aumento da distância ao caso índice infeccioso, o número absoluto de pessoas que um caso índice pode infectar, sem ser por contacto próximo, pode exceder o número de infectados entre aqueles originados por contacto próximo. Isto pode acontecer sempre que o número de contactos casuais de um caso infeccioso é muito superior ao número de contactos próximos susceptíveis. A figura 2 indica que a probabilidade de infecção entre os contactos mais próximos é de 3 em 10 (rectângulo interno mais pequeno), de 3 em 20 no grupo do rectângulo intermédio e muito menor nos contactos casuais. Contudo,

verifica-se que o número de pessoas infectadas fora dos contactos próximos é maior do que o número de infectados entre estes contactos (Veen, 1992; Rieder, 1999).

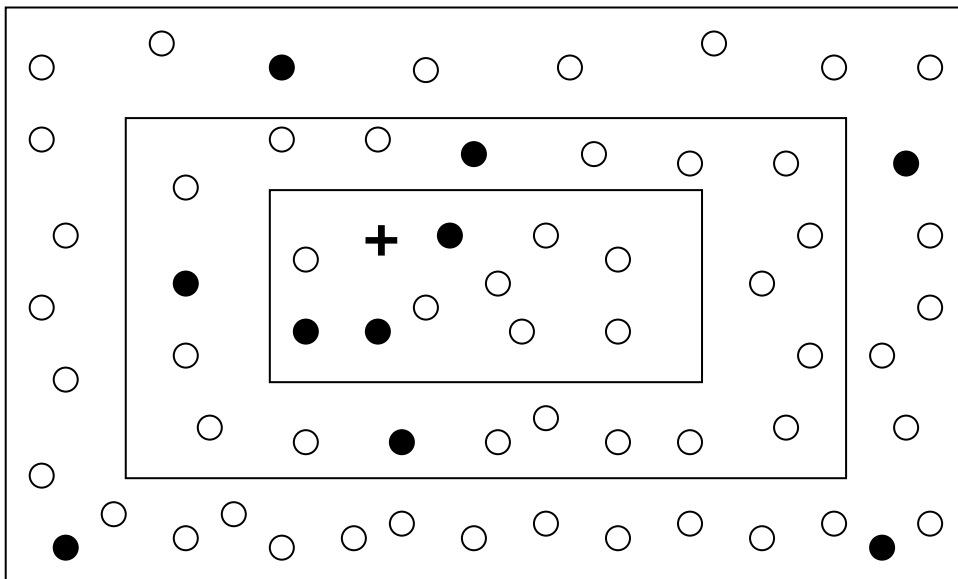


Figura 2. – Risco de infecção entre contactos próximos (rectângulo interno mais pequeno), intermédios (rectângulo interno maior) e contactos casuais (rectângulo externo). O caso índice está representado por um cruz, os casos infectados por círculos cheios e os não infectados por círculos abertos (adaptado de Rieder, 1999).

Virulência do *Mycobacterium tuberculosis*

A virulência do *Mycobacterium tuberculosis* traduz a capacidade do bacilo se transmitir e desenvolver doença. Na relação hospedeiro-bacilo, torna-se crucial saber quais os determinantes da virulência do *Mycobacterium tuberculosis*, em particular, saber se o desenvolvimento de resistência, nomeadamente à isoniazida, modifica ou não a virulência do agente etiológico. Na década de 50, Mitchison advogou que as estirpes resistentes aos antituberculosos eram menos virulentas do que as estirpes sensíveis

(Mitchison, Wallace, Bhatia *et al.*, 1960). Foi com base em modelos animais que se explicou a menor virulência das estirpes resistentes, evidenciando-se a reduzida capacidade da catalase. No entanto, estes resultados foram contestados, pois não reflectiam a capacidade de virulência nos humanos, onde diferentes mecanismos do crescimento bacteriano podem actuar.

As hipóteses sobre o papel da virulência do *Mycobacterium tuberculosis* têm sido testadas em diversos estudos epidemiológicos utilizando métodos de biologia molecular. De facto, o surgimento da caracterização molecular permitiu aos investigadores descreverem variações específicas de estirpe de *Mycobacterium tuberculosis*, como a virulência, as características de crescimento, a imunogenicidade e a transmissibilidade. Destes estudos, pode concluir-se que as estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes parecem transmitir-se tão facilmente como as estirpes sensíveis, tendo em conta a dimensão dos agrupamentos moleculares formados. Exemplo muito documentado foi a disseminação da estirpe multirresistente “W”, que é uma evidência da transmissibilidade da tuberculose multirresistente. A estirpe “W” foi considerada responsável por mais de 500 casos de tuberculose nas áreas de Nova Iorque e Nova Jersey desde 1991 (Bifani, PliKaytis, Kapur V *et al.*, 1996; Bifani, Mathema, Kurepina *et al.*, 2002). O padrão molecular desta estirpe “W” assemelha-se a uma família maior de linhagem relacionada, que representa uma proporção significativa dos isolados que foram genotipados na Ásia, Rússia e Europa de Leste, designada por família Beijing (Van Soolingen, Qian, Haas *et al.*, 1995; Drobniowski, Balabanova, Nikolayevsky *et al.*, 2005).

Em outros estudos, foram comparadas as dimensões dos agrupamentos moleculares de isolados que são estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* sensíveis ou resistentes aos antituberculosos. Assim, num estudo holandês, a resistência à isoniazida e a multirresistência (Van Soolingen, Borgdorff, Haas *et al.*, 1999) foram inversamente

associadas à formação de aglomerados moleculares. Em Nova Iorque, os resultados não foram tão claros, sendo a resistência aos antibióticos um forte factor de previsão de formação de aglomerados moleculares, pertencendo alguns à família “W” (Alland, Kalbut, Moss *et al.*, 1994; Alland, Whittam, Murray *et al.*, 2003).

O conhecimento da relação agente-hospedeiro, ou seja, a relação entre a virulência do *Mycobacterium tuberculosis* e a variabilidade genética do indivíduo, tem ainda um longo caminho a percorrer para que possa ter consequências directas na evolução da epidemiologia da tuberculose e um impacto considerável nas estratégias de prevenção e controlo.

2.4. Factores de risco para a progressão da doença após infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*

A presença do *Mycobacterium tuberculosis* é condição necessária, mas não suficiente, para causar doença. De facto, na maioria das vezes não é possível determinar a razão ou razões que levam as pessoas a desenvolver, ou não, a doença após infecção. No entanto, já foram descritos múltiplos factores que aumentam a probabilidade de progressão da infecção subclínica para a tuberculose activa. Em todo o caso, a maior ou menor importância dos factores de risco está relacionada quer com a força de associação, quer com a prevalência do próprio factor na população. De facto, há factores de risco que, apesar de terem muito impacto têm uma prevalência baixa, conferindo-lhes, assim, uma importância mais reduzida em saúde pública (Rieder, 1999; Rider, Cauthen, Comstock *et al.*, 1989).

Uma vez infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*, consideram-se os seguintes grupos populacionais como grupos com risco acrescido para desenvolverem a doença tuberculosa (CDC, 1995; World Health Organization, 2008a):

- Pessoas infectadas pelo VIH;
- Pessoas com doenças inflamatórias crónicas;
- Pessoas recentemente infectadas (*i.e.* nos últimos dois anos), em particular crianças;
- Pessoas que têm outras patologias que aumentam a probabilidade de a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* evoluir para doença tuberculosa (diabetes, lesões fibrosas do pulmão, condições que requerem tratamentos imunossupressivos, insuficiência renal crónica, doenças hematológicas como, por exemplo, leucemias e linfomas, carcinoma da cabeça ou pescoço, mínimo de 10% de peso abaixo do ideal, silicose, gastrectomia, bypass jejuno-ileal);
- Toxicodependentes por via endovenosa;
- Pessoas com história de tratamento antituberculoso inadequado.

De facto, existem vários factores que aumentam muito o risco de progressão da tuberculose latente para tuberculose activa (CDC, 1995). A seguir descrevem-se os principais factores genéticos, demográficos, sócio-comportamentais, clínicos, entre outros que contribuem para esse risco acrescido de desenvolver doença tuberculosa.

2.4.1. Factores genéticos

Parece evidente que muitos factores genéticos desempenham um papel importante na progressão da infecção latente para tuberculose activa, alguns dos quais se sumarizam em seguida.

Constituição física

Existem estudos que indicam que a doença tuberculose está associada à constituição física. É disso exemplo um estudo realizado na Noruega, em que se estudou a associação entre o índice de massa corporal e a incidência de tuberculose em 1,2 milhões de pessoas com mais de 14 anos de idade, seguidas por períodos de 8 a 19 anos (Tverdal, 1986). Verificou-se que, com o aumento do índice de massa corporal, a incidência de tuberculose pulmonar diminuía. Depois de ajustada para a idade, a incidência de tuberculose nos indivíduos com índice de massa corporal baixo foi 3,1 vezes superior à observada nos indivíduos com índice de massa corporal mais elevado.

Hemofilia

A. Beddall publicou um estudo sobre um surto de tuberculose num hospital pediátrico, em que sugeria que o risco de tuberculose em crianças hemofílicas com história de exposição era 7,1 vezes superior ao das crianças que tinham outras patologias (Beddall, Hill, George *et al.*, 1985). De acordo ainda com este estudo, a incidência de tuberculose nos hemofílicos foi semelhante à encontrada nas crianças a fazerem citostáticos por leucemia e outras neoplasias.

Populações virgens

De acordo com H. Rieder existem estudos, datados de 1920, que parecem sugerir que o risco de doença, após infecção, é superior em populações que nunca tiveram contacto com tuberculose (Rieder, 1999).

Outros factores genéticos

Estudos sobre outros factores genéticos, nomeadamente sobre os grupos sanguíneos e os grupos étnicos, não têm sido muito consistentes na frequência de tuberculose-doença. As diferenças na frequência da doença que se observam, por exemplo entre as minorias étnicas podem ser atribuídas a factores sociais.

2.4.2. Factores demográficos

Idade

Também parecem existir grandes diferenças na incidência de tuberculose consoante a idade. A tendência, particularmente observada nos países de baixa incidência, é de um aumento da incidência da tuberculose com o avanço da idade, devido ao aumento cumulativo da prevalência da infecção tuberculosa.

Há estudos que revelam que o risco de evolução da infecção para tuberculose activa é maior antes dos 5 anos de idade, menor dos 5 aos 12 anos, para voltar a aumentar até aos 19 anos (Comstock, Livesay, Woolpert, 1974; Stead, Lofgren, 1983). Os adolescentes e adultos jovens parecem ter um risco maior de progressão da infecção latente para doença clínica, comparativamente com crianças com cerca de 10 anos de idade. Esta diferença pode atribuir-se a variações relacionadas com o estágio de maturidade na adolescência, mas também à exposição a factores de risco, que

favorecem o aparecimento da doença. Na realidade, o desenvolvimento da tuberculose-doença nos grupos mais jovens pode ser mais consequência da exposição a factores comportamentais do que propriamente a verdadeiras variações do estado clínico. Por exemplo, num estudo nacional verificou-se que o alcoolismo e os hábitos tabágicos foram mais comuns entre os doentes adultos jovens do que entre os idosos, apesar de a idade não ter influenciado os aspectos clínicos, bacteriológicos e radiológicos da doença (Rocha, Pereira, Barros e Seabra, 1997).

A incidência de tuberculose por idade varia ao longo do tempo, em cada país, e também de país para país. Nos países pouco desenvolvidos verifica-se que a taxa de incidência de tuberculose é mais elevada na população adulta jovem, indiciando uma elevada taxa de infecções recentes. A idade mediana dos doentes com tuberculose tem aumentado nos países em que o risco de infecção tem diminuído rapidamente, levando a que a população infectada seja mais idosa (World Health Organization, 2008a).

A tuberculose infantil é um indicador de eleição para avaliar a situação epidemiológica da tuberculose numa comunidade, e o êxito ou fracasso das medidas de prevenção e controlo instituídas. De facto, a tuberculose infantil é sempre indicativa de transmissão recente do *Mycobacterium tuberculosis*.

O risco de uma criança infectada desenvolver tuberculose-doença ao longo da vida é de 10,0%. Acrescente-se que, em crianças infectadas com menos de 5 anos de idade, o risco de tuberculose-doença pode atingir os 40%. Assim, é fundamental o diagnóstico de infecção latente nas crianças, tendo em conta que o seu tratamento reduz a probabilidade de progressão da infecção para doença para 0,5% (Powell, 2008; Duarte, Amado, Lucas *et al.*, 2007).

Sexo

Parece haver diferenças na incidência de tuberculose entre o sexo masculino e o feminino. Num estudo sobre tuberculose extrapulmonar ganglionar em crianças e adultos jovens, verificou-se que a tuberculose ganglionar entre as crianças foi tão frequente no sexo masculino como no feminino, mas foi muito mais frequente entre os adultos jovens do sexo feminino do que do masculino (Rieder, 1999). Num outro estudo, realizado nos Estados Unidos, sugeriu-se que todas as formas de tuberculose extrapulmonar, à excepção da forma pleural, tiveram maior probabilidade de se desenvolver em doentes do sexo feminino do que do sexo masculino (Rieder, Snider, Cauthen, 1990). De facto, parece existir um predomínio de tuberculose ganglionar no sexo feminino, particularmente no grupo etário 10-14 anos, sugerindo que factores hormonais de desenvolvimento da maturidade podem influenciar a expressão da tuberculose.

Em todo o caso, em quase todos os países, as taxas de incidência de tuberculose no sexo masculino são superiores às do sexo feminino (World Health Organization, 2008a). O rácio da incidência de tuberculose entre os doentes do sexo masculino e do sexo feminino é de 2:1 em muitos dos países em vias de desenvolvimento, o que se pode explicar pela elevada prevalência da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* nos países com menor desenvolvimento sócio-económico que, por sua vez, dá origem a alterações comportamentais entre homens e mulheres.

2.4.3. Factores sócio-comportamentais

Hábitos tabágicos, dependência de álcool e de drogas endovenosas

Alguns estudos têm sido inconclusivos no estabelecimento de uma associação causal entre o consumo de tabaco, álcool e drogas endovenosas e a incidência de tuberculose, tendo em conta os muitos outros factores que facilitam o aparecimento da doença.

Contudo, estudos analíticos sobre a relação entre os hábitos tabágicos e o risco de tuberculose indicaram que a probabilidade de adoecer estava associada com os hábitos tabágicos em geral e com o número de cigarros fumados em particular (Yu, Hsieh, Peng, 1988; Rocha, Pereira, Barros e Seabra, 1997; Slama, Chiang, Enarson *et al.*, 2007).

Igualmente, uma revisão sistemática da literatura indicou que indivíduos com um consumo de álcool de 40gr/dia e/ou clinicamente classificados como dependentes alcoólicos tinham um risco de 2,9 (IC95% 1,89-4,59) de desenvolver uma tuberculose activa. Este risco acrescido pode dever-se não só à influência do consumo de álcool na quebra do sistema imunológico mas também ao ambiente e padrão social que estes doentes frequentam (Lonnroth, Williams, Stadlin *et al.*, 2008).

Ao longo dos tempos, tem sido descrita a existência de um risco aumentado no desenvolvimento de tuberculose nos toxicodependentes endovenosos quando comparado com os não toxicodependentes (Reichman, Felton, Edsall, 1979; Oeltmann, Kammerer, Pevzner *et al.*, 2009).

Parece evidente que o consumo de álcool e o uso de drogas são dois factores comportamentais de risco muito frequentes entre os doentes com tuberculose, e a exigir medidas de prevenção e controlo mais apertadas. De facto, pessoas dependentes destas substâncias são mais difíceis de tratar, mantêm-se mais tempo bacilíferas por não

adesão ao tratamento, aumentando assim o risco de transmissão. Com ou sem infecção VIH como patologia associada, esta população é actualmente um dos grupos populacionais responsáveis por casos de infecção recente por *Mycobacterium tuberculosis* nos países desenvolvidos (Heldal, Dahle, Sandven *et al.*, 2003; Oeltmann, Kammerer, Pevzner *et al.*, 2009; CDC, 1995; World Health Organization and UNAIDS, 2008).

Nutrição

Parece evidente que a malnutrição afecta o sistema imunitário, e, consequentemente, favorece o aparecimento da tuberculose-doença. A dieta vegetariana foi também reconhecida como um factor de risco para a tuberculose (Strachan, Powell, Thaker *et al.*, 1995). Neste estudo, o risco de tuberculose pareceu aumentar com a diminuição do consumo de carne ou peixe, sendo a probabilidade de risco de doença maior nas pessoas lactovegetarianas. Neste contexto, foram recomendados suplementos de vitamina D, pois o metabolismo activo desta vitamina não só estimula a maturação e activação dos monócitos e macrófagos como parece inibir a multiplicação de bacilos virulentos nos macrófagos.

Condições sócio-económicas

A pobreza tem sido associada à incidência da tuberculose. De facto, as condições de baixo nível socioeconómico tendem a originar condições habitacionais sobrelotadas, o que, na presença de um caso bacilífero, pode conduzir a um aumento da transmissão do bacilo, dando origem a uma maior prevalência da infecção e, consequentemente, a um aumento da incidência da doença tuberculosa. São exemplo, os sem-abrigo, que dada a sua situação de viverem na rua ou, temporariamente, em residências comunitárias, têm como factores agravantes as condições mínimas de higiene, associadas a uma alimentação inadequada (CDC, 2005; Haddad, Wilson, Ijaz *et al.*, 2005).

A tudo isto, acrescenta-se que a pobreza, que atinge os grupos populacionais mais expostos à exclusão social, pode também reduzir o acesso aos serviços de saúde, contribuindo para o prolongamento do período de contágio dos doentes e aumentando, assim, o risco de infecção entre os seus contactos. Não menos importante é muitas vezes a não-adesão à terapêutica destes grupos populacionais, o que aumenta o ciclo de transmissão e facilita o aparecimento de resistências (CDC, 1992).

Migração

Trata-se de um facto historicamente comprovado que as migrações têm uma relação clara com a disseminação da tuberculose. A migração de países de elevada incidência para países de mais baixa incidência tem causado um impacto cada vez maior na morbilidade da tuberculose nos países desenvolvidos.

Em Portugal, apenas 13,5% dos casos de tuberculose notificados em 2007 foram imigrantes (Direcção-Geral da Saúde, 2008). Em contrapartida, na União Europeia a taxa de incidência de tuberculose parece ser influenciada pela população imigrante (em média, 19,0% dos casos são estrangeiros, havendo 8 países com proporções acima dos 50,0%) (World Health Organization, 2008a). Nos Estados Unidos da América, a incidência de tuberculose parece ter aumentado igualmente à custa da população estrangeira (Cain, Benoit, Winston *et al.*, 2008). Actualmente, 39,0% do total de casos de tuberculose no país são na população imigrante (CDC, 1998).

As populações migrantes têm um risco acrescido de desenvolvimento de tuberculose devido à reactivação de uma infecção latente adquirida nos países de origem. Este risco é maior logo após a imigração de um país de alta incidência para um país de mais baixa incidência, e mantém-se mais elevado do que o verificado na população local durante um período prolongado. Esta constatação deve-se a uma maior prevalência de infecção

tuberculosa, adquirida antes da migração, propensa à reactivação tardia nos países de acolhimento, influenciando assim a incidência global destes países.

Dos muitos factores que favorecem o desenvolvimento da tuberculose-doença, salientam-se (CDC, 1998):

- A elevada prevalência nos países de origem, muitas vezes associada a uma deficiente rede de cuidados de saúde;
- A eventual situação de clandestinidade;
- A depressão e ansiedade, capazes de contribuir para a quebra do estado imunitário;
- A subnutrição, a coabitação superlotada, a falta de arejamento e de higiene dos locais onde vivem;
- A falta de apoios na área social e o acesso mais difícil aos cuidados de saúde que levam a atrasos no diagnóstico da doença.

Realmente, e apesar de a transmissão da tuberculose dos imigrantes para os nativos não parecer ter muita importância, o facto de o risco de tuberculose multirresistente ser elevado em alguns países de origem dos imigrantes condiciona em muito as estratégias de intervenção a adoptar, nomeadamente no que respeita à metodologia de rastreio activo, à implementação da toma observada directamente (TOD), à quimioprofilaxia e ao controlo do risco de resistência aos antituberculosos. No entanto, e porque é imprescindível que estes doentes sejam precocemente detectados, para que um tratamento adequado os cure e interrompa a cadeia de transmissão, existem recomendações específicas internacionais para a prevenção e controlo da tuberculose em imigrantes e outros deslocados que devem ser observadas, partindo-se dos seguintes pressupostos (CDC, 1998; Rieder, Zellweger, Raviglione *et al.*, 1994; Cain, Benoit, Winston *et al.*, 2008):

- A imigração e a tuberculose são uma realidade a aumentar de importância;

- São necessários sistemas de vigilância apropriados que identifiquem grupos de risco;
- Os rastreios podem orientar o tratamento curativo e preventivo nos grupos de alto risco;
- É necessário o envolvimento das organizações das diferentes comunidades migrantes.

Estabelecimentos prisionais

As prisões são focos de disseminação da tuberculose, quer para a própria comunidade prisional quer para o exterior, com o risco premente de desenvolvimento de resistências (Greifinger, Keehufus, Grabau, 1991; Schwartz, Singh, Small, 1992). Apesar dos esforços no controlo da tuberculose, continuam a ocorrer surtos nos estabelecimentos prisionais, e a doença tem sido também transmitida às comunidades que residem nas imediações (Bur, Golub, Armstrong *et al.*, 2003).

As características da maioria dos reclusos favorecem a transmissão da tuberculose, ou seja, são adultos jovens, muitos com infecção VIH, toxicodependentes e originários de meios sociais desfavorecidos, em que a prisão é, muitas vezes, a primeira oportunidade de diagnóstico e tratamento.

De facto, existem três factores essenciais que parecem contribuir para as elevadas taxas de incidência de tuberculose nos estabelecimentos prisionais: 1) o número elevado de reclusos toxicodependentes, infectados pelo VIH e de baixa condição sócio-económica; 2) a estrutura arquitectónica dos estabelecimentos prisionais (celas pequenas, muitas vezes sobrelotadas; ventilação inadequada; 3) a grande mobilidade dos reclusos dentro das prisões e entre prisões (CDC, 2006; World Health Organization, 2000). A estes factores juntam-se outros dois, que podem também contribuir para a elevada exposição nos estabelecimentos prisionais, como sejam a dificuldade ou, por vezes, negligência na

separação de casos suspeitos ou mesmo bacíferos, e ainda o desleixo dos reclusos em relação às medidas de contenção individual.

Dos estudos epidemiológicos, pouco se sabe sobre a transmissão da tuberculose nas prisões, nem quais são os factores específicos que a favorecem, e muito menos quais os estabelecimentos de maior risco. Muitas vezes, o único indicador de transmissão é a taxa de incidência dos funcionários prisionais, que surpreendentemente não revela a existência de um risco acrescido. No entanto, e para que se possa fundamentar uma estratégia de intervenção adequada para a população prisional, é importante conhecer um pouco melhor a dinâmica de transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* nos estabelecimentos prisionais, a taxa de infecção, o perfil tuberculínico e sua interpretação, a frequência e padrão de resistência aos antituberculosos e a taxa de sucesso terapêutico nos doentes.

Em Portugal estima-se que a taxa de incidência de tuberculose nos estabelecimentos prisionais seja 10-12 vezes superiores à da população em geral (taxa de incidência estimada 250-300/100.000 reclusos) e que 5,2% (6,0% sem história de tratamento anterior e 3,6% em retratamento) dos casos multirresistentes são reclusos (Direcção-Geral da Saúde, 2009; Covas, Brum, Portugal *et al.*, 1998). Esta realidade indica que a população reclusa em Portugal tem um grande risco de tuberculose activa, o que, por si só, justifica uma vigilância epidemiológica intensificada e exige uma intervenção urgente.

2.4.4. Factores clínicos

Das muitas patologias associadas à tuberculose, destacam-se as seguintes como potenciadores do risco de tuberculose-infecção para tuberculose-doença:

Lesões pulmonares fibróticas

Apesar de a tuberculose se poder curar naturalmente, o risco de recaída é maior quando não se recorre a tratamento. As pessoas com lesões pulmonares fibróticas residuais, resultantes de cura espontânea de uma tuberculose antiga, parecem ter um maior risco de reactivação (Rieder, 1999).

Diabetes *mellitus*

A tuberculose e a diabetes coexistem frequentemente. Há estudos que sugerem que os doentes com diabetes têm um risco 3 vezes superior de a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* evoluir para tuberculose-doença (Rieder, Cauthen, Comstock *et al.* 1989; CDC, 1992). Outros estudos, também sobre a incidência de tuberculose pulmonar nos diabéticos, mostraram que o risco relativo de desenvolver tuberculose activa era 3 a 5 vezes maior nos diabéticos do que no grupo de controlo, sendo mais significativo no sexo masculino e nos doentes mais jovens, entre os 30 e 49 anos de idade (Kim, Hong, Lew *et al.*, 1995).

Na generalidade, os doentes diabéticos têm maior predisposição para as infecções pulmonares, pelo que na prática clínica a tuberculose faz parte do diagnóstico diferencial de qualquer infecção que apresente alterações radiológicas do tórax nesta população.

Neoplasias

A incidência de tuberculose nos doentes com neoplasias é cerca de 9 vezes superior à da população em geral (Rieder, 1999; Pestana, 2000).

A tuberculose pode aparecer associada a qualquer neoplasia, no entanto é mais frequente a relação com o cancro do pulmão, alguns linfomas e leucemias.

A tuberculose e as neoplasias estão relacionadas com uma elevada mortalidade devido muitas vezes ao atraso do diagnóstico e, consequentemente, à instituição tardia da terapêutica.

Insuficiência renal

Os doentes com insuficiência renal crónica têm alterações da sua imunidade celular e constituem, por isso, um grupo de risco para a tuberculose. Os transplantados renais, para além da depressão da imunidade celular, fazem terapêutica imunossupressora, o que facilita ainda mais o aparecimento da tuberculose. Contudo, um dos grandes problemas para os insuficientes renais crónicos é a terapêutica antibacilar, pois a excreção de alguns antituberculosos faz-se exclusivamente por via renal, o que pode provocar graves situações de toxicidade.

Na maioria dos casos de doentes em diálise, a tuberculose deve-se a reactivações endógenas, e a doença ocorre nos primeiros meses de início do tratamento.

Estima-se que a incidência de tuberculose nos doentes com insuficiência renal terminal ou em hemodiálise seja 10 a 15 vezes superior à da população em geral (Chia, Karim, Elwood *et al.*, 1998).

Doença Hepática

A hepatite alcoólica e a cirrose são as doenças hepáticas que mais frequentemente coexistem com a tuberculose. Em contrapartida, é mais rara a presença simultânea da tuberculose e hepatite aguda B ou C. (Rieder, 1999; Pestana, 2000).

Porque os três principais fármacos antituberculosos – isoniazida, rifampicina e pirazinamida – são hepatotóxicos, recomenda-se a vigilância atenta da função hepática nos doentes hepáticos com tuberculose.

Silicose

A silicose é uma doença grave, progressiva, e sem tratamento específico. Já foi reconhecido que os indivíduos expostos à sílica têm maior incidência de tuberculose do que os não expostos. Num estudo de seguimento de uma coorte de mineiros de ouro na África do Sul, o risco relativo para a tuberculose foi de 2,8 para os homens com silicose, quando comparado com os homens sem silicose (Cowie, 1994).

A exposição a poeiras de sílica diminui a função dos macrófagos pulmonares, que se tornam incapazes de inibir a multiplicação do *Mycobacterium tuberculosis* no seu interior, e assim impedir que o bacilo se multiplique mais depressa e se liberte mais cedo das células, facilitando a sua disseminação e consequente progressão da doença. A alteração da função macrofágica leva a que estes doentes com silicose respondam pior à terapêutica antituberculosa do que os doentes com um sistema imunitário normal, o que contribui para um aumento da mortalidade.

Terapêutica imunossupressora

A importância da terapêutica imunossupressora na incidência de tuberculose tem sido descrita. Prescrita frequentemente na população idosa, a terapêutica imunossupressora de longa duração, nomeadamente a corticoterapia, pode levar à reactivação de lesões antigas de infecção, criar susceptibilidade para uma reinfecção exógena ou dar origem a formas de tuberculose disseminadas. Geralmente a tuberculose é difícil de diagnosticar, com formas de apresentação atípicas, por vezes não valorizadas, e que muitas vezes conduzem à morte.

Infecção pelo VIH

É hoje claro que a infecção pelo VIH é o maior factor de risco conhecido de progressão da tuberculose-infecção para doença clínica. De facto, a epidemia da infecção pelo VIH

aumentou o peso da tuberculose-doença, principalmente em países com alta prevalência de tuberculose latente na população jovem adulta (World Health Organization, 2008b).

O VIH infecta e/ou torna inválidas as mesmas células monocíticas que controlam a patogénese da tuberculose, os macrófagos alveolares e os linfócitos T, alterando e diminuindo a capacidade de resposta destas células face aos antígenos micobacterianos, nomeadamente a sua capacidade de produção do interferão gama, uma citocina que actua a nível celular, activando os macrófagos e aumentando a sua capacidade de contenção da infecção micobacteriana (Dannenberg, 1989; Flynn, Chan 2001; Ellner, 1997; Ordway, Ventura, 2001a e 2001b).

Novas infecções pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pessoas que já estão imunocomprometidas devido à infecção VIH podem progredir rapidamente para tuberculose-doença. As pessoas infectadas recentemente com tuberculose, e que têm uma co-infecção VIH, podem também desenvolver uma tuberculose activa muito mais rapidamente do que as pessoas não-infectadas pelo VIH. O risco acrescido que a infecção VIH comporta tem sido demonstrado de forma alarmante pela análise de surtos de tuberculose (World Health Organization, 1996; Daley, Small, Schechter *et al.*, 1992; Edlin, Tokars, Grieco *et al.*, 1992; Dooley, Villarino, Lawrence *et al.*, 1992; CDC, 1991; Sekwryn, Hartel, Lewis *et al.*, 1989).

De facto, a infecção VIH pode alterar a epidemiologia da tuberculose de três formas diferentes: 1) por reactivação endógena de uma infecção prévia pelo *Mycobacterium tuberculosis*; 2) por infecção recente pelo *Mycobacterium tuberculosis* com progressão rápida para doença; 3) por reinfecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em doentes previamente infectados pelo bacilo da tuberculose, ou mesmo sob tratamento.

Nos doentes co-infectados pelo binómio tuberculose/VIH, o risco de progressão da tuberculose latente, subclínica para a forma de doença activa é da ordem dos 7,0% a

10,0% em cada ano, e de 30,0% a mais de 50,0% ao longo da vida. Comparativamente, o risco para doentes infectados apenas pelo *Mycobacterium tuberculosis* é de 10,0% ao longo da vida (Narain, Raviglione, Kochi, 1992; Guelar, Gatell, Verdejo *et al.*, 1993; Selwyn, Sckell, Alcabes *et al.*, 1992; O'Brien, Perrins, 1995).

Assim, a avaliação do risco de tuberculose nos doentes infectados pelo VIH depende fundamentalmente do grau de imunossupressão. Se a tuberculose surgir cedo no decurso da infecção VIH, a tuberculose pulmonar é a forma mais frequente. Com o agravamento da imunossupressão, as formas ganglionares e serosas (pleural, peritoneal e pericárdia) passam a ser mais frequentes, seguidas pela tuberculose meníngea. Com a contagem de linfócitos CD4 muito baixa, surge mais frequentemente a tuberculose miliar ou disseminada (De Cock, Soro, Coulibaly *et al.*, 1992).

No que respeita à interacção tuberculose/VIH, é igualmente relevante a influência da tuberculose na progressão da infecção viral. Acrescente-se que o grau de imunossupressão é um factor preditivo de sobrevivência dos doentes infectados pelo VIH e pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Nesta perspectiva, o tratamento da tuberculose latente em indivíduos infectados pelo VIH é recomendado, pois parece contribuir para a redução da mortalidade nestes doentes. Estudos têm demonstrado que o tratamento da tuberculose latente nos doentes infectados pelo VIH reduz em 60,0% o risco de desenvolver tuberculose activa, apesar de a duração desta protecção permanecer ainda desconhecida (Reid, Scano, Getahun *et al.*, 2006). Igualmente, tem sido descrito que a terapêutica anti-retroviral reduz em 70,0%-90,0% a probabilidade de um doente VIH desenvolver tuberculose activa, apesar de os efeitos adversos de cada tratamento e da interacção medicamentosa contribuírem para a não-adesão à terapêutica e para o desenvolvimento de resistências (Lawn, Bekker, Wood, 2005).

Do acima exposto, não podemos ignorar que as duas infecções estão concentradas nos mesmos grupos de risco, e que este binómio tuberculose/VIH pode levar a um aumento dramático de co-infecção nestes grupos populacionais. São todos estes factos que evidenciam a necessidade urgente de se definirem áreas estratégicas de intervenção comuns para combater estas duas patologias (ECDC, 2008; World Health Organization and UNAIDS, 2008).

2.4.5. Outros grupos de risco

Os profissionais de saúde são um importante grupo profissional com um risco acrescido de exposição aos doentes com tuberculose.

Foi o aparecimento, em meados da década de 80, de uma série de surtos nosocomiais que despertou a comunidade científica para o problema da transmissão intra-hospitalar da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Edlin, Tokars, Grieco *et al.*, 1992; Dooley, Villarino, Lawrence *et al.*, 1992; Zaza, Blumberg, Beck-Sague *et al.*, 1995).

A magnitude do risco de transmissão varia em função do tipo de serviço de saúde, dos profissionais envolvidos, da prevalência de tuberculose na comunidade e na população doente, e ainda da efectividade das medidas de controlo da infecção instituídas. A transmissão nosocomial da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* tem sido associada ao contacto próximo com doentes com tuberculose, principalmente durante procedimentos de produção de aerossóis (por exemplo, broncoscopia, intubação endotraqueal, aspiração e outros procedimentos respiratórios, drenagem de abscessos, autópsias, indução de expectoração e tratamentos com produção de aerossóis ou que induzem a tosse).

De facto, os principais factores determinantes da transmissão nosocomial assentam na avaliação do risco, a saber: 1) incidência de tuberculose na comunidade onde o hospital

está inserido; 2) demora média de internamentos por tuberculose; 3) existência de áreas próprias para diagnóstico e terapêutica (por exemplo, drenagem de abscessos, broncoscopias, tosse induzida, entre outros); 4) número de internamentos por ano; 5) condições de isolamento dos doentes (CDC, 2005).

Muitos dos surtos de tuberculose em hospitais envolvem a transmissão de estirpes *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes entre doentes e também entre profissionais de saúde (Portugal, Covas, Brum *et al.*, 1999; Edlin, Tokars, Grieco *et al.*, 1992; Kenyon, Ridzon, Luskin-Hawk *et al.* 1997; CDC, 1991). A maioria destes doentes com tuberculose e alguns dos profissionais estão infectados pelo VIH, pelo que a progressão para tuberculose-doença multirresistente é rápida. Dos muitos factores que contribuíram para estes surtos, salientam-se: 1) atraso no diagnóstico dos casos de tuberculose; 2) instituição de precauções ambientais tardias e/ou inadequadas; 3) lapso no isolamento dos doentes e nas precauções de indução da tosse; 4) falta de protecção respiratória individual.

O uso de técnicas de caracterização molecular, ao estabelecer a relação genética dos isolados de *Mycobacterium tuberculosis*, tem dado um importante contributo à epidemiologia clássica, contribuindo para a identificação de fontes de infecção e, consequentemente, para a detecção e interrupção da cadeia de transmissão no meio hospitalar (Portugal, Covas, Brum *et al.*, 1999; Diel, Seidler, Nienhaus *et al.*, 2005; Joshi, Reingold, Menzies *et al.* 2006). No entanto, deve ser referido que o uso da biologia molecular só é útil no controlo da transmissão da tuberculose dentro do contexto da investigação epidemiológica dessa mesma transmissão.

Um sistema de vigilância da infecção nosocomial pelo *Mycobacterium tuberculosis* tem como objectivos principais a identificação de casos de infecção nos profissionais de saúde e em doentes internados e sequente ponderação de quimioprofilaxia, a avaliação

do risco de transmissão, medido pelo cálculo da taxa de conversão tuberculínica na ausência de vacinação (*i.e.* correspondem a infecção, diâmetros de induração superiores a 10mm nos indivíduos imunocompetentes e superiores a 5mm nos imunocomprometidos) e a monitorização das medidas de prevenção instituídas (CDC, 2005).

Todos os serviços de saúde devem ter um programa de controlo da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* que assegure a rápida detecção de casos de doença e sequente implementação das precauções ambientais, e que garanta o tratamento adequado de todos os casos suspeitos ou confirmados de tuberculose. Estes programas incluem três níveis de controlo: administrativo, ambiental e protecção respiratória individual (CDC, 2005):

- *Controlo administrativo*, que tem por objectivo diminuir o risco de exposição à infecção, devendo incluir: a) uma clara definição das responsabilidades das comissões de controlo de infecção hospitalar no controlo da tuberculose; b) a avaliação do risco de transmissão da instituição; c) a elaboração de protocolos de controlo que garantam a identificação rápida de casos de tuberculose activa, o seu isolamento e tratamento adequado; d) a realização de testes de diagnóstico em tempo útil e respectiva comunicação dos resultados ao clínico e à comissão de controlo de infecção; e) a implementação de boas práticas de protecção, bem como a desinfecção e esterilização de material potencialmente contaminado; f) a formação continuada dos profissionais de saúde sobre a prevenção, transmissão e sintomas da tuberculose; g) o rastreio sistemático dos profissionais de saúde para detecção de casos e de infectados.
- *Controlo ambiental*, que tem por objectivo reduzir a concentração e propagação de partículas infecciosas no meio ambiente, através de: a) sistemas de exaustão e ventilação locais; b) controlo dos fluxos aéreos para impedir a contaminação de

áreas de maior para menor risco; c) tratamento do ar, usando filtros de alta eficácia e irradiação com raios ultravioleta.

- *Protecção respiratória*, que tem por objectivo de diminuir o número de pessoas expostas ao *Mycobacterium tuberculosis*, através de: a) treino dos profissionais de saúde sobre as boas práticas de protecção (uso de máscaras); b) treino dos doentes sobre práticas de higiene, em particular sobre os procedimentos nas precauções a adoptar na indução da tosse.

Atento o exposto, não há dúvidas sobre a necessária implementação de medidas de controlo ambiental e de biossegurança nas unidades de saúde, para que se possa diminuir o risco de infecção e doença nos seus profissionais. Em hospitais que atendam um elevado número de casos de tuberculose por ano, que sejam de referência para a infecção VIH/SIDA e/ou para doentes imunocomprometidos, torna-se imprescindível a implementação de medidas preventivas, tanto ambientais como terapêuticas, no controlo da transmissão nosocomial da tuberculose.

Em Portugal, é escassa a informação sobre transmissão nosocomial da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Limita-se à detecção de casos de doença em funcionários, à identificação de serviços por onde circularam doentes com o mesmo perfil molecular, indicando uma possível cadeia de transmissão, e aos resultados de rastreios tuberculínicos e radiológicos indiscriminados e pouco frequentes, promovidos pelos serviços de saúde ocupacional.

Se considerarmos que os objectivos fundamentais dos programas de vigilância e controlo da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* nos serviços de saúde são a identificação precoce da infecção nos profissionais de saúde e sequente ponderação de quimioprofilaxia, a avaliação do risco de transmissão no serviço ou instituição e a monitorização da eficácia das medidas de prevenção adoptadas, urge em Portugal, e à

semelhança de outros países, o desenvolvimento de um sistema de vigilância da infecção e controlo nosocomial da tuberculose.

A vigilância da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* nos serviços de saúde incide essencialmente sobre os funcionários e sobre os doentes. Em Portugal, um sistema de vigilância da infecção nosocomial pelo *Mycobacterium tuberculosis* deverá assentar na vigilância da transmissão entre doentes, e também na detecção de casos de tuberculose activa e no rastreio tuberculínico periódico nos funcionários, em função do risco estimado de cada instituição de saúde.

2.5. Epidemiologia da Tuberculose

2.5.1. A Tuberculose no mundo

Com um terço da população mundial, *i.e.* cerca de 2 biliões de pessoas, infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, estimaram-se 14,4 milhões de casos prevalentes e 9,2 milhões de novos casos em 2006 (139/100.000 habitantes), que resultaram em 1,7 milhões de mortes em todo o mundo. É este o mais recente balanço apresentado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a tuberculose (World Health Organization, 2008a), que, apesar de curável, é a doença infecciosa que mais mata em todo o mundo a seguir à SIDA. De facto, 0,7 milhões dos casos de tuberculose (8,0% do total) são co-infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), sendo que as mortes por tuberculose associadas à SIDA atingem um número de 0,2 milhões por ano a nível global.

Um total de 5,1 milhões de novos casos de tuberculose foram notificados em 2006, por 202 dos 212 países e territórios ao nível mundial, dos quais 2,5 milhões (50,0%) foram

casos bacilíferos. Três regiões – Sudeste Asiático, Pacífico Ocidental e África – constituíram 83,0% do total de notificações à OMS. De facto, a situação da tuberculose é particularmente dramática no Sudeste Asiático e na África Subsariana (World Health Organization, 2008a), onde os números mostram uma realidade assustadora, com mais de 300 casos por 100.000 habitantes por ano (figura 3). Segundo as estimativas da OMS, o Sudeste Asiático e o Pacífico Ocidental contribuíram para 55,0% do total de casos em todo o mundo, seguidos de África com uma estimativa de 31,0%.

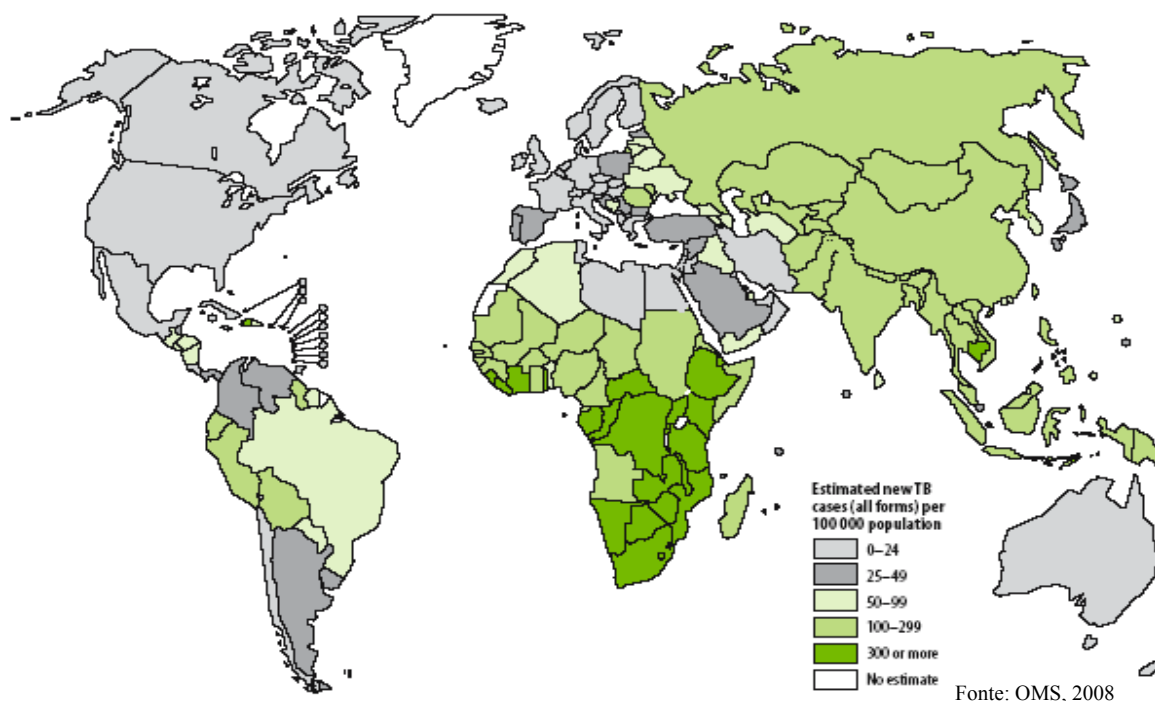


Figura 3 – Estimativas da taxa de incidência de tuberculose por país em 2006 (World Health Organization, 2008a)

Em 2006, e de acordo com a informação disponível de 114 países e 2 regiões administrativas da China, indica-se a proporção de qualquer resistência aos antituberculosos e de resistência à isoniazida, com base em 2.509.545 casos de tuberculose declarados à OMS (tabela 2) (World Health Organization, 2008a).

Tabela 2 – Estimativas da proporção de resistências em 2006 (World Health Organization, 2008a)

	Estimativas de resistências					
	Casos sem história de tratamento anterior		Casos de retratamento		Todos os casos	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Qualquer resistência	17,0	13,6-20,4	35,0	24,1-45,8	20,0	16,1-23,9
Resistência à isoniazida	10,3	8,4-12,1	27,7	18,7-36,7	13,3	10,9-15,8

Ainda em 2006, foram estimados 489.139 (IC95% 455.093-614.215) casos de tuberculose multirresistente de um total de 10.229.315 casos incidentes em 185 países, assinalando a necessidade de se prestar mais atenção a esta forma de tuberculose, dado que, potencialmente, não tem cura. A China e a Índia constituem os países com mais casos incidentes de tuberculose multirresistente, representando 50,0% do total de casos estimados (World Health Organization, 2008a). A proporção de tuberculose multirresistente foi estimada em 4,6% (IC95% 4,6-6,0) em todo o mundo, variando entre 0,0%-3,0% na Europa Ocidental e entre 15,0-35,0% na Europa de Leste. Na China e na Índia estima-se que 5,0%-8,0% dos casos de tuberculose sejam multirresistentes, e na Europa de Leste que um em cada cinco doentes tenham uma tuberculose multirresistente. De facto, e segundo a OMS, os maiores desafios no controlo da tuberculose continuam a ser a tuberculose multirresistente e a tuberculose associada a outras infecções, como é exemplo a infecção pelo VIH (World Health Organization, 2008b). Na tabela 3 indicam-se as estimativas da OMS sobre a tuberculose multirresistente nos casos sem e com história de tratamentos antibacilares anteriores, no mundo e em Portugal em 2006.

Tabela 3 – Estimativas da proporção de tuberculose multirresistente no mundo e em Portugal em 2006 (World Health Organization, 2008a)

Estimativas de tuberculose multirresistente*						
	Casos sem história de tratamento anterior		Casos em retratamento		Todos os casos	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Em 185 países da OMS	3,1	2,9-4,3	19,3	18,2-21,3	4,6	4,6-6,0
Em Portugal	0,9	0,4-1,5	9,3	5,4-14,7	1,7	1,1-2,5

*tuberculose multirresistente – doente que apresenta resistência simultânea à isoniazida e rifampicina, com ou sem resistência a outros fármacos antituberculosos.

Falar de multirresistência é também falar da sua forma mais grave, a tuberculose extensivamente resistente, *i.e.*, do doente que além de resistência à isoniazida e rifampicina apresenta também resistência a uma fluoroquinolona (ciprofloxacina ou ofloxacina) e a um dos injectáveis de 2.^a linha (canamicina, amicacina ou capreomicina). Reconhecida em Novembro de 2005 em todo o mundo (Shah, Wright, Drobniewski *et al.*, 2005; Centers for Disease Control and Prevention, 2006; World Health Organization, 2006; Gandhi, Moll, Sturm *et al.*, 2006), a tuberculose extensivamente resistente é mais difícil de tratar, implica custos mais elevados, e apresenta uma mortalidade mais elevada. Hoje, não há dúvidas de que a emergência de casos extensivamente resistentes é uma realidade sempre que os antituberculosos de 2.^a linha são usados inapropriadamente e em grande escala (Madariaga, Lalloo, Swindells, 2008; Raviglione, 2008). De acordo com o relatório da OMS de 2008, foram notificados 4012 casos de tuberculose multirresistente, dos quais 7,5% (301/4012) foram extensivamente resistentes (World Health Organization, 2008a). A proporção de casos de tuberculose extensivamente resistente em países da Europa Central e Ocidental, da América e da Ásia variou entre 0,0% em 11 países e 30,0% no Japão. No

Leste, a tuberculose extensivamente resistente varia de 4,0% na Arménia para 24,0% na Estónia. Dados recentes da África do Sul indicam uma proporção de 5,6% casos extensivamente resistentes num total de 17.615 doentes multirresistentes entre 2004 e Outubro de 2007 (World Health Organization, 2008a). Nos Estados Unidos da América, entre 1993 e 2007, 3,9% (83/2087) dos casos multirresistentes estudados para os fármacos de 2.^a linha foram extensivamente resistentes (Shah, Pratt, Armstrong *et al.*, 2008). Estes 83 casos extensivamente resistentes constituíram 0,04% do total de casos de tuberculose com resultado do teste de susceptibilidade aos antituberculosos, e a 2,5% (83/3379) dos casos multirresistentes notificados nos Estados Unidos da América no período 1993-2007.

Na figura 4 estão assinalados os países que até Fevereiro de 2008 declararam à OMS casos confirmados de tuberculose extensivamente resistentes.

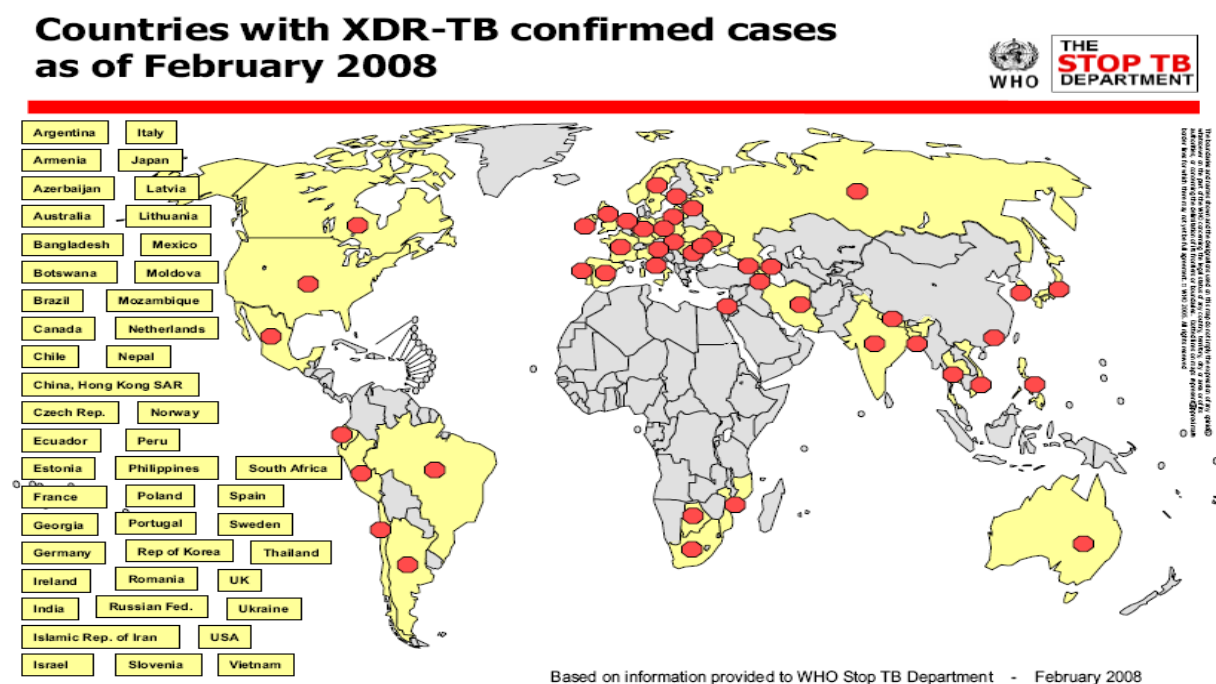


Figura 4 – Países com casos confirmados de tuberculose extensivamente resistente (Madariaga, Lalloo, Swindells, 2008)

De facto, a selecção dos doentes e a prática de realizar testes de susceptibilidade aos antituberculosos de 2.^a linha variam ainda de país para país, e ao longo do tempo. No entanto, desde 2002, 45 países ao nível mundial notificaram à OMS pelo menos um caso de tuberculose extensivamente resistente. Muitos outros países encontram-se ainda a realizar testes de susceptibilidade aos antituberculosos de 2.^a linha.

Contudo, e em geral, o número de novos casos de tuberculose *per capita* parece encontrar-se estabilizado ou em ligeira queda nas seis regiões da OMS, exceptuando a Europa. Na realidade, os dados epidemiológicos apontaram para um pico em 2003, seguindo-se uma estabilização da incidência na Europa ou relativa descida nas restantes regiões. O aparente aumento dos números de novos casos pode explicar-se pela diferença demográfica, com uma população crescente na Europa e decrescente em África (World Health Organization, 2008a).

O sexto objectivo da Declaração do Milénio, definido pela parceria “Stop TB” e Assembleia Mundial da Saúde da OMS, dizia respeito à suspensão da progressão da tuberculose, ou seja, propunha-se voltar aos números de 1990. Com os dados mais recentes, só a Europa e África não o conseguirão atingir, devido aos aumentos dos números relativos à infecção em 1990. No entanto, o objectivo deu uma atenção renovada à problemática da tuberculose.

As principais razões para o aumento global da tuberculose estão há muito definidas:

- a pobreza e as discrepâncias sociais e económicas crescentes em vários países;
- a mobilidade das populações para os grandes centros urbanos;
- a negligência na gestão da doença, desde a deficiente capacidade de detecção, passando pelo diagnóstico tardio, até à baixa taxa de cura;
- o impacto da pandemia da infecção VIH/SIDA.

Se não forem instituídos programas de controlo eficazes, estima-se que em 2020 existirão 1000 milhões de pessoas infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, das quais 150 milhões irão desenvolver a doença, e 36 milhões morrerão de tuberculose.

2.5.2. A Tuberculose na Europa

Na segunda metade do século XX, a tuberculose diminuiu drasticamente em muitos países europeus, mas, durante os anos 90, o colapso de infra-estruturas de saúde, em particular na Europa Central e de Leste, esteve na origem do ressurgimento da epidemia, permitindo que se definissem novos factores de risco, para além dos sociais, biológicos e económicos. Finalmente, reconheceu-se que os programas de controlo são também um factor que influencia os resultados finais. Podem reduzir as taxas de mortalidade, mas não são ainda suficientemente eficientes no conhecimento sobre a transmissão e a incidência.

Na Europa são diagnosticados actualmente, em média, 50 novos casos de tuberculose; mais de 70.000 desenvolvem multirresistência e morrem sete pessoas em cada hora devido à doença (World Health Organization, 2008a). No entanto, a heterogeneidade da epidemia na Europa é uma realidade, marcada pelas diferenças quer das condições sócio-económicas quer da efectividade dos programas de controlo. Se, em 2006, na Noruega foram diagnosticados só 6 novos casos por 100.000 habitantes/ano, no extremo oposto, no Tajiquistão, foram notificados 129 novos casos por 100.000 habitantes/ano.

Nos 27 países da União Europeia foram notificados 87.806 casos de tuberculose em 2006 (World Health Organization, 2008). A taxa de incidência foi de 17,8/100.000 habitantes (variando entre os países de 4,4 a 127/100.000 habitantes). Em relação aos últimos cinco anos, corresponde a um declínio médio de 2,0%/ano.

A evolução da taxa de incidência na Europa e em Portugal entre 1995 e 2007 encontra-se legendada na figura 5. Portugal apresentou uma das maiores taxas de incidência da União Europeia. A informação foi confirmada pelos números: 25,3/100.000 habitantes em 2008, para uma média europeia de 17,8/100.000 habitantes. Para além de Portugal, os países assinalados na figura 5 estão também acima da média europeia.

Taxa de incidência/100.000 hab.

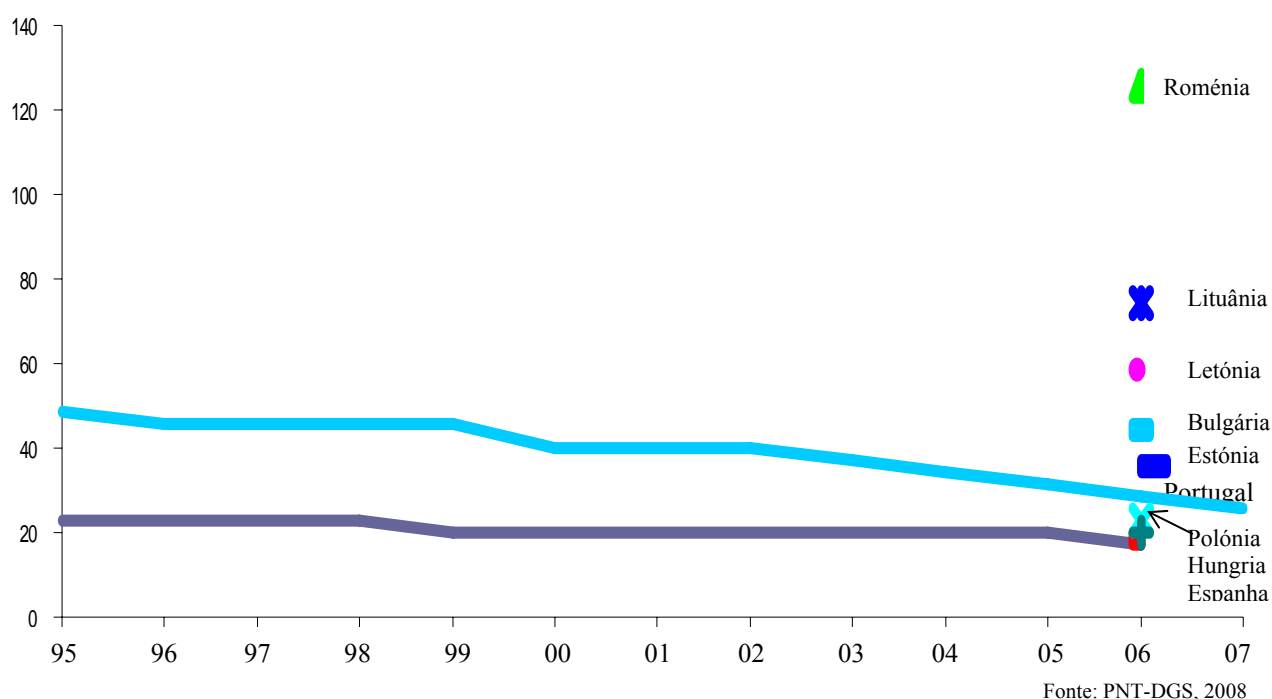


Figura 5 – Incidência (/100.000 habitantes) da tuberculose na Europa

Legenda: a sinalética corresponde aos países com taxas de incidência de tuberculose mais elevadas na Europa. Assim, e por ordem decrescente de incidência temos: Roménia, Lituânia, Letónia, Bulgária, Estónia, Polónia, Hungria e Espanha.

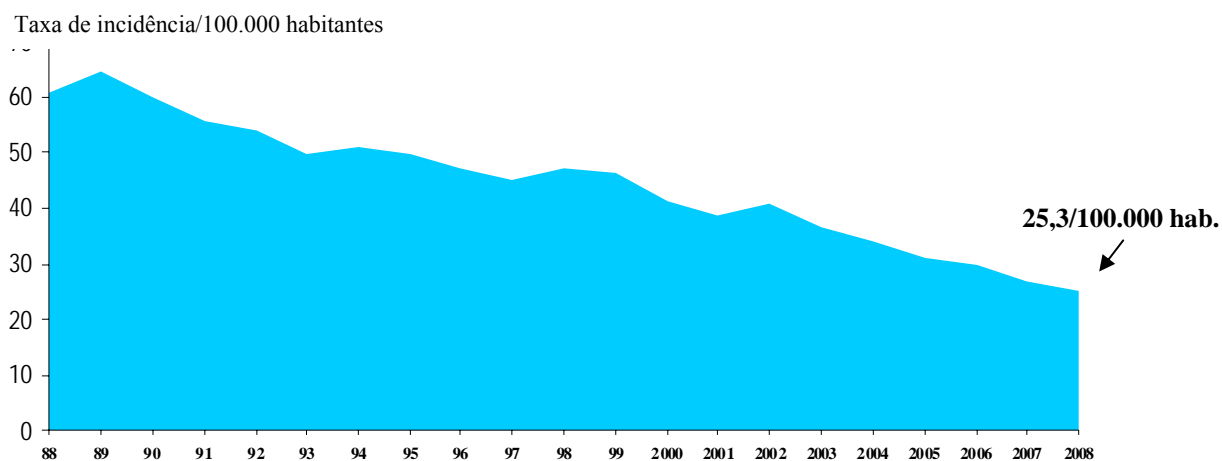
A linha cinzenta (em baixo) refere-se à evolução média da incidência na Europa, verificando-se um declínio de 2,0% nos últimos dois anos;

A linha azul turquesa (em cima) refere-se evolução média da incidência em Portugal.

2.5.3. A Tuberculose em Portugal

Em Portugal, estima-se que existam cerca de dois milhões de pessoas infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* e em risco de desenvolver a doença. A estes juntam-se 2916 casos da doença (2686 sem história de tratamento antituberculosos anterior e 230 em retratamento) em 2008 (Direcção-Geral da Saúde, 2009). Os dados mais recentes indicam que a taxa de incidência foi de 25,3/100.000 habitantes para os casos sem história de tratamento anterior, e de 2,2%/100.000 habitantes para os casos de retratamento. Verificou-se que, nos últimos quinze anos, houve um decréscimo da incidência em 50,0% e de 7,2% ao longo da última década (figura 6).

Tuberculose em Portugal, 1988-2008



Fonte: DGS-PNT, 2008

Figura 6 – Evolução da incidência (/100.000 habitantes) de tuberculose em Portugal, 1988-2008 (Direcção-Geral da Saúde, 2009)

À semelhança de muitos outros países europeus, verifica-se uma distribuição geográfica assimétrica em Portugal. Esta realidade é evidenciada na figura 7, onde se encontram assinalados os seis distritos que em 2008 apresentaram as taxas de incidência mais elevadas ($>20,0/100.000$ habitantes), enquanto 18 distritos e as Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores são de mais baixa incidência. A distribuição da incidência entre 2003 e 2008 fortemente sugere que a tuberculose em Portugal é hoje um fenómeno dos grandes centros urbanos. Em 2008, os distritos do Porto ($36,0/100.000$ habitantes), Viana do Castelo ($35,4/100.000$ habitantes), seguidos dos distritos de Lisboa ($34,0/100.000$ habitantes) e de distritos de Setúbal ($30,8/100.000$ habitantes) foram os mais incidentes (figura 7 e tabela 4).

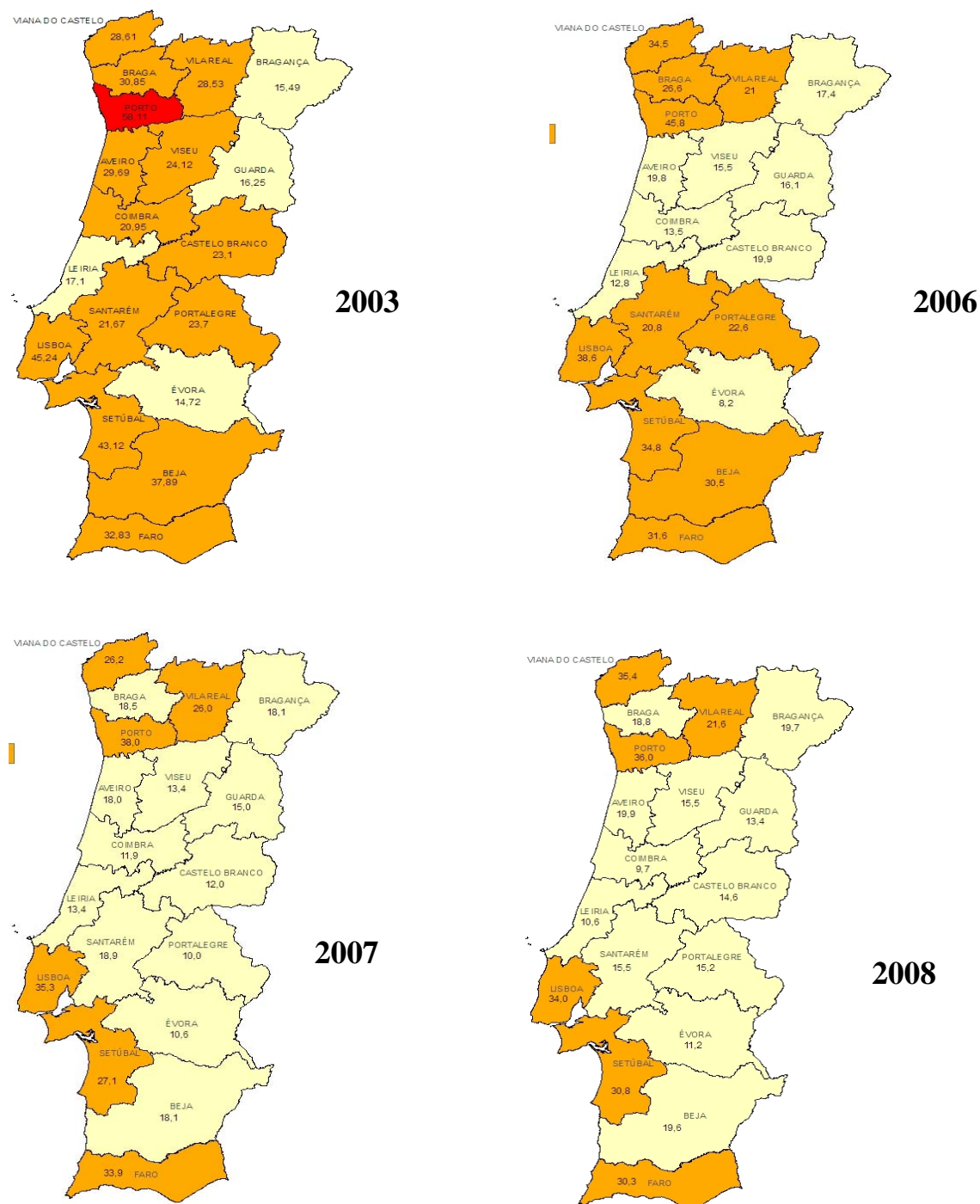


Figura 7 – Taxa de Incidência da TB em Portugal Continental em 2003, 2006, 2007 e 2008: Distritos com incidência $>50,0/100.000$ habitantes a encarnado, intermédia ($\geq 20,0-49,0/100.000$ hab.) a laranja e distritos com baixa incidência ($<20,0/100.000$ hab.) a amarelo. As Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores têm $<20/100.000$ hab. em 2003 e 2008 (adaptado de Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, 2009).

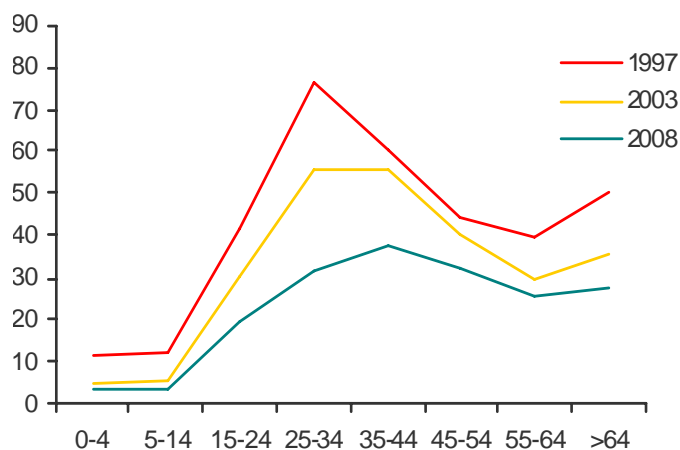
Tabela 4 – Casos sem história de tratamento antibacilar anterior e casos de retratamento por distrito e Regiões Autónomas em 2008 (Direcção-Geral da Saúde, 2009)

Distritos	Casos sem história de tratamento antituberculosos anterior		Número de casos de retratamento	N.º total de casos
	Número	taxa de incidência (/100.000 hab.)		
Aveiro	146	20,0	12	158
Beja	30	19,6	3	33
Braga	162	18,8	6	168
Bragança	28	19,7	2	30
C. Branco	29	14,6	4	33
Coimbra	42	9,7	4	46
Évora	19	11,2	2	21
Faro	129	30,3	14	143
Guarda	23	13,4	3	26
Leiria	51	10,6	4	55
Lisboa	760	34,0	61	821
Portalegre	18	15,2	0	18
Porto	655	36,0	72	727
Santarém	72	15,5	3	75
Setúbal	263	30,8	28	291
V.Castelo	89	35,4	3	92
V.Real	47	28,3	3	50
Viseu	61	15,6	3	64
Total Continente	2624	25,9	227	2851
Açores	Nd	nd	nd	32
Madeira	31	12,7	3	34
Total Nacional	2686	25,3	230	2916

Fonte: DGS-PNT, 2008

Em 2008, a razão dos sexos masculino/feminino foi de 2:1, e a idade mediana dos doentes situou-se entre os 35-44 anos, verificando-se nos últimos anos uma descida da taxa de incidência nos jovens adultos (figura 8). Registaram-se 58 casos em crianças com menos de quinze anos de idade, e destes 17 tinham menos de cinco anos.

Taxa de incidência/100.000 habitantes



Fonte: DGS-PNT, 2008

Figura 8 – Taxa de incidência por grupo etário e evolução do padrão em 10 anos (Direcção-Geral da Saúde, 2009)

A informação sobre a nacionalidade indicou que 2519 (86,4%) doentes nasceram em Portugal, e que 397 (13,6%) são imigrantes. De facto, esta proporção de imigrantes é quase caso único na União Europeia, quando os restantes países tendem a ver a sua taxa influenciada mais fortemente pela população imigrante: 19,0% em média na União Europeia, havendo 8 países com proporções acima dos 50,0%. Dos doentes estrangeiros notificados em Portugal em 2008, 27,0% são angolanos, 20,0% são da Guiné-Bissau, 16,0% são naturais de Cabo Verde e 7,3% do Brasil. De acordo com a informação disponível, 75,0% dos doentes imigrantes são oriundos de países da África Subsariana (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

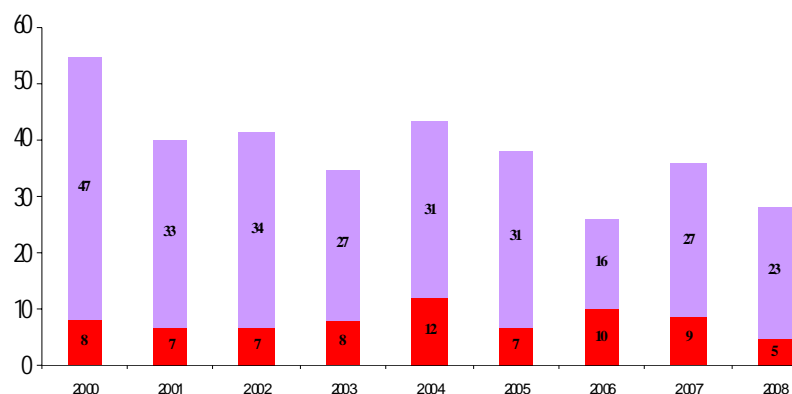
Em 75,0% dos casos declarados a localização da doença foi pulmonar. Dos doentes com lesões extrapulmonares, a tuberculose pleural contou com 37,0% dos casos, seguida da tuberculose linfática com 30,0%. As lesões intra-cranianas ocorreram em 3,5% dos doentes, e em 3,1% dos casos a tuberculose foi disseminada. Verificou-se que nos

doentes co-infectados com VIH a frequência de lesões extrapulmonares foi de 48,0%, sendo a frequência de tuberculose disseminada quatro vezes superior (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

A co-infecção TB/SIDA também destaca Portugal dentro do conjunto dos países europeus. De facto, é a maior proporção em toda a Europa, situando-se nos 14,2%, ou seja, dos 2916 casos de tuberculose notificados em 2008, 413 eram doentes infectados por VIH. Predominantemente circunscrita às áreas metropolitanas de Lisboa e Porto (80,0%), a co-infecção TB/SIDA contou com 24,0% dos casos no distrito de Setúbal, 25,0% no distrito de Faro e 21,0% no distrito de Lisboa (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

No mundo, a tuberculose multirresistente atinge todos os países, mas com maior incidência, como vimos, os países do Leste Europeu e do Sudeste Asiático (World Health Organization, 2008a).

Em Portugal, a incidência de tuberculose multirresistente tem vindo a diminuir (figura 9). Constituindo 2,0% (1,6% sem tratamento anterior e 7,3% em retratamento) do número total de casos de tuberculose em Portugal em 2008, a tuberculose multirresistente está também praticamente circunscrita às áreas metropolitanas do Porto e principalmente de Lisboa, em que 66,0% dos casos prevalentes de tuberculose multirresistentes são residentes na Região de Lisboa e Vale do Tejo (Direcção-Geral da Saúde, 2009).



Fonte: DGS-PNT, 2008

Figura 9 – Número de casos novos de tuberculose multirresistente entre 2000 e 2008. As barras a lilás indicam a multirresistência limitada ao estudo dos fármacos de 1.ª linha, e as barras encarnadas aos casos extensivamente resistentes, em que foi possível conhecido o perfil de susceptibilidade dos fármacos de 2.ª linha (Direcção-Geral da Saúde, 2009)

A tuberculose multirresistente, à qual se associa a tuberculose extensivamente resistente, se não for rápida e energicamente combatida, constituirá uma nova epidemia que será a maior ameaça de sempre da história da tuberculose. Em Portugal, entre 2002-2006, a proporção de casos de tuberculose multirresistente declarados pela DGS foi de 1,9%, dos quais 22,0% foram casos extensivamente resistentes (Direcção-Geral da Saúde, 2007). Em Dezembro de 2008, foram notificados 74 casos prevalentes de tuberculose multirresistente ao PNT da DGS, 34,0% dos quais eram casos extensivamente resistentes (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

No nosso país, têm sido realizados alguns estudos retrospectivos de base hospitalar, que indicam proporções diferentes de tuberculose extensivamente resistente. De facto, num estudo realizado entre 2003 e 2007 a proporção de tuberculose extensivamente resistente foi de 2,9% (17/68 casos multirresistente) (Maltez, Cachado, Martins *et al.*,

2008) e num outro estudo encontraram-se 52,3% (69/132) doentes extensivamente resistentes do total de doentes com tuberculose multirresistentes internados entre 1999 e 2007 (Vilariça, Gomes e Pina, 2008). Contudo, e apesar da pouca precisão dos números, nestes e noutros estudos, os investigadores foram unânimes em evidenciar o papel importante da relação entre a tuberculose extensivamente resistente e a infecção pelo VIH, o abuso de drogas endovenosas e álcool, bem como da duração média dos tratamentos antibacilares anteriores. Estes factos vêm confirmar o que têm sido as insuficiências na luta contra a tuberculose, nomeadamente no que respeita ao diagnóstico precoce e preciso das resistências, bem como à implementação de regimes terapêuticos eficazes e adequadamente supervisionados.

À semelhança do resto do mundo, a tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em Portugal resulta essencialmente de tratamentos incompletos ou inadequados, de atrasos no diagnóstico da multirresistência e da co-infecção VIH. Atentos a esta realidade, as autoridades responsáveis pelo Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose em Portugal criaram um Centro de Referência Nacional para a Tuberculose Multirresistente (CRTMR) (Direcção-Geral da Saúde, 2007). Para assegurar a rápida intervenção no controlo desta forma de tuberculose, instituíram a realização do diagnóstico laboratorial rápido da tuberculose multirresistente a todos os casos suspeitos, e estabeleceram orientações técnicas para o controlo, prevenção e vigilância da tuberculose multirresistente em Portugal (Direcção-Geral da Saúde, 2008a; Direcção-Geral da Saúde, 2008b; Direcção-Geral da Saúde, 2008c).

2.5.4. Plano de acção 2007-2015 em Portugal

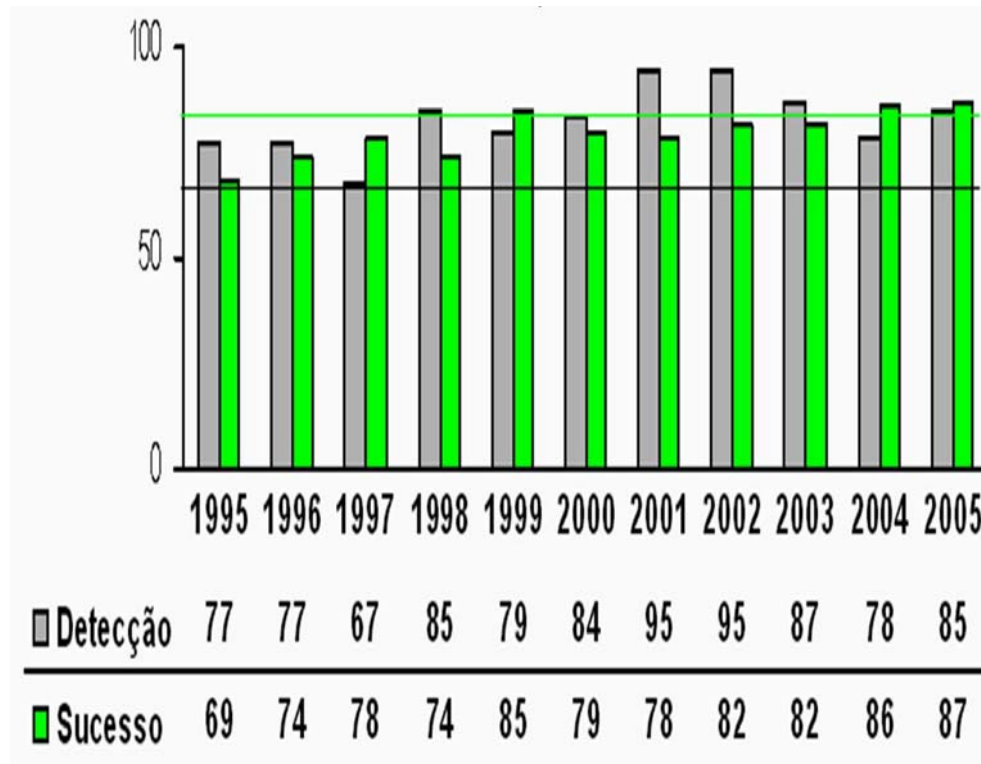
Para combater a epidemia da tuberculose, os decisores políticos e os líderes dos programas de controlo de cada país têm desenvolvido esforços para responderem de uma forma abrangente e integrada aos desafios e planos estratégicos europeus e mundiais.

A estratégia “Stop TB” da OMS tem seis grandes componentes (World Health Organization, 2008a):

- expandir e melhorar a estratégia TOD (Toma Observada Directamente);
- fazer frente ao binómio Tuberculose/HIV, à tuberculose multirresistente e a outros problemas;
- contribuir para o fortalecimento dos serviços de saúde;
- envolver e comprometer todos os profissionais de saúde;
- dar maior capacidade de acção aos doentes e comunidades;
- favorecer e promover a investigação.

Em Portugal, e cumprindo o estabelecido pela OMS, os objectivos prioritários do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT) da DGS são a detecção de pelo menos 70,0% dos casos de tuberculose e, destes, a cura de 85,0% ou mais doentes no período de um ano.

De acordo com os dados de 2007, Portugal foi um dos sete países da União Europeia a superar estas metas, apresentando uma taxa de detecção de 91,0% e uma taxa de cura de 87,0% (Direcção-Geral da Saúde, 2009). A figura 10 mostra a evolução das taxas de detecção de casos novos de tuberculose e de sucesso terapêutico em Portugal no período anterior a 2006.



Fonte: DGS-PNT, 2008

Figura 10 – Evolução das taxas de detecção de casos novos de tuberculose e de sucesso terapêutico em Portugal de 1995-2005 (Direcção-Geral da Saúde, 2008d)

Legenda: as linhas horizontais no gráfico indicam os valores de referência recomendados pela OMS

É reconfortante saber que em Portugal a taxa de detecção acompanha a taxa de sucesso terapêutico, partindo do princípio de que um valor elevado de detecção, quando não é acompanhado por um valor igualmente elevado de sucesso terapêutico, pode indiciar que houve casos detectados que não foram curados (Briz, 2008). De facto, a interrupção do tratamento não só leva ao aparecimento de resistências como potencia a probabilidade de essas resistências serem transmitidas a indivíduos susceptíveis (Rieder, 1999; DGS, 2001).

Enquadrado no Plano Nacional de Saúde, e dando cumprimento ao estabelecido pela estratégia “Stop TB” da OMS, o Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose em Portugal definiu as seguintes áreas prioritárias para 2007-2015 (Direcção-Geral da Saúde, 2009):

1) *Tuberculose multirresistente: intervenção para a sua eliminação*, através da definição de uma estratégia específica, e da criação de um Centro de Referência Nacional (CRTMR) (Direcção-Geral da Saúde, 2007) para a sua implementação. Esta estratégia assenta na realização de estudos para conhecer a prevalência da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente, pela elaboração de documentos técnicos, como é por exemplo o documento sobre as quinze recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente (Direcção-Geral de Saúde, 2008c), pelo acompanhamento próximo dos casos e ainda pela constituição de equipas regionais para garantir o tratamento adequado.

No âmbito do CRTMR, foram definidas quatro áreas essenciais para o controlo da tuberculose multirresistente em Portugal: 1) qualificação nos cuidados; 2) medidas de controlo da infecção; 3) sistema de vigilância epidemiológica específico; 4) realização do diagnóstico rápido da tuberculose multirresistente, através da implementação de testes rápidos de detecção de mutações que conferem resistência à isoniazida e rifampicina, a todos os casos suspeitos, nomeadamente todas as pessoas com tratamentos antituberculosos anteriores, contactos com doentes com tuberculose multirresistente, ou populações de risco acrescido de multirresistência, como são os profissionais de saúde, os doentes infectados pelo VIH, os toxicodependentes, reclusos, imigrantes e pessoas residentes em áreas de elevada prevalência de tuberculose multirresistente (Direcção-Geral da Saúde, 2008a).

2) *TOD: consolidação e expansão da estratégia*, através de um acordo estabelecido com as Administrações Regionais de Saúde (ARSs) sobre as infra-estruturas e planos regionais que asseguram a implementação dos componentes técnicos da estratégia TOD, essencial e determinante para reduzir a incidência e conter a resistência da tuberculose.

3) *TB/VIH: actividades colaborativas*; através de trabalhos conjuntos, foi possível a produção de orientações técnicas sobre o rastreio da infecção VIH a todos os doentes com tuberculose, e estando igualmente em preparação normas consensuais para a profilaxia e tratamento da tuberculose nas pessoas infectadas pelo VIH. O estabelecimento de estratégias de actuação técnica comuns parece, pois, crucial, face à sobreposição destas duas epidemias em Portugal.

Segundo o Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, a incidência da tuberculose em Portugal está a diminuir, tal como os binómios tuberculose/imigração e tuberculose/VIH (Direcção-Geral da Saúde, 2009). No entanto, e em consequência do mau uso dos antibióticos específicos, a tuberculose multirresistente, e consequentemente a tuberculose extensivamente resistente, foi considerada a área de eleição para actuar a curto e médio prazo no nosso país. (Direcção-Geral de Saúde, 2008c). A par desta estratégia, e com igual importância, Portugal está igualmente empenhado na gestão da tuberculose latente, nomeadamente no estabelecimento de orientações estratégicas para o seu tratamento e na criação de uma rede de laboratórios que realizem testes específicos de diagnóstico (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

De facto, a diminuição da incidência de tuberculose em Portugal não pode ser razão para o abrandamento da acção. Maximizar a detecção precoce de novos casos de tuberculose, minimizar a demora na instituição da terapêutica adequada e aumentar a adesão a essa terapêutica constituem instrumentos essenciais para o controlo da tuberculose, a par do reforço da capacidade de resposta dos serviços de saúde e dos não

menos importantes compromissos político e financeiro, indispensáveis ao sucesso de qualquer programa e estratégia de saúde pública.

2.6. Epidemiologia molecular da tuberculose

A genotipagem molecular de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* – DNA *fingerprinting* – é hoje um instrumento de eleição em estudos epidemiológicos sobre a tuberculose. De facto, muitos dos estudos sobre a transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* não teriam sido possíveis sem a utilização de técnicas de tipificação genética, que, obtendo a “impressão digital” (*fingerprinting*) do genoma bacteriano, permitiram pela primeira vez a diferenciação de estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, fornecendo informação crucial sobre os determinantes e o potencial de propagação da infecção micobacteriana (Van Embden, Cave, Crawford *et al.*, 1993; Van Soolinger, 2001).

Durante muito tempo, e por se considerar que o genoma das bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* era muito conservado, a tipagem com bacteriófagos e o perfil de resistência aos antituberculosos foram marcadores fenotípicos considerados suficientes para analisar a transmissão de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* (Van Embden, Cave, Crawford *et al.*, 1993; Engel, 1978; Torgal-Garcia, 1990).

No entanto, o grande passo para a era molecular surge nos anos 80 com a descoberta e clonagem de uma sequência de inserção específica e exclusiva de *Mycobacterium tuberculosis*, o elemento IS6110, que passou a ser o marcador genético mais utilizado para diferenciação intraespecífica. Da análise de várias sequências de DNA, utilizadas como marcadores genéticos, observou-se que o elemento de inserção IS6110 está presente apenas em estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, variando o

número de cópias de IS6110 entre uma a vinte no genoma micobacteriano. Estirpes diferentes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* apresentam grande variabilidade, quer no número de cópias, quer na sua localização (McAdam, Hermans, van Soolingen *et al.*, 1990; Thierry, Brisson-Noel, Vincent-Levy-Frebault, 1990).

As técnicas genotípicas, nomeadamente *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) (Van Embden, Cave, Crawford *et al.*, 1993; Van Soolinger, 2001), *Spoligotyping* (Van Soolinger 2001; Kamerbeek, Schouls, Kolk *et al.*, 1997) e mais recentemente *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units - Variable Number Tandem Repeats* (MIRU-VNTR) (Van Soolinger 2001; Frothingham, Meeker-O’Connell, 1998; Supply, Lesjean, Savine *et al.*, 2001; Van Deutekom, Supply, Haas *et al.*, 2005) são as técnicas moleculares reconhecidas em todo o mundo para o estudo da transmissão da tuberculose, assumindo-se que estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* de diferentes doentes relacionados epidemiologicamente, e que apresentam igual padrão genotípico, são integradas no mesmo agrupamento molecular e consideradas como resultantes de uma provável transmissão recente da infecção pelo mesmo *Mycobacterium tuberculosis* (Granich, Oh, Lewis *et al.*, 2005; Maguire, Dale, McHugh *et al.*, 2003; Martínez, Arnáez, Sánchez *et al.*, 2003; Van Soolingen, Borgdorff, Haas *et al.* 1999; Haldal, Dahle, Sandven *et al.*, 2003; Hayward, Goss, Drobniewski *et al.*, 2002; Weezenbeek, Sebek, van Gerven *et al.*, 2003; Nguyen, Gilbert, Marks, 2004).

Quando a sequência IS6110 foi aplicada como marcador genético na tipificação com o RFLP, proporcionou um enorme grau de diferenciação entre os isolados, tornando-se na técnica de *fingerprinting* de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* mais utilizada. Esta técnica baseia-se na digestão do DNA genómico com a enzima de restrição endonuclease *PvuII*, dando origem a fragmentos polimórficos resultantes da inserção da IS6110 no cromossoma bacteriano. Estes fragmentos são em seguida separados em gel de electroforese, transferidos para uma membrana e posterior hibridação com uma

sonda de DNA marcada. Os diferentes perfis de DNA obtidos são depois analisados em computador e agrupados de acordo com o número de bandas, sua localização e peso molecular (Van Embden, Cave, Crawford *et al.*, 1993; Van Soolingen, Borgdorff, Haas *et al.* 1999; Van Soolingen, Hermans, de Haas *et al.*, 1991).

O RFLP-IS6110 tem sido o método de caracterização molecular ideal para estudar a transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. A análise do RFLP-IS6110 tem evidenciado, por um lado, um grande polimorfismo entre estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* não relacionadas epidemiologicamente, e, por outro lado, tem agrupado no mesmo grupo epidemiológico estirpes com padrões idênticos de RFLP. De facto, vários estudos mostram que isolados de *Mycobacterium tuberculosis* de diferentes doentes infectados com estirpes não relacionadas epidemiologicamente têm perfis de RFLP-IS6110 diferentes, enquanto que doentes com relação epidemiológica apresentam o mesmo perfil de RFLP-IS6110 (Granich, Oh, Lewis *et al.*, 2005; Maguire, Dale, McHugh *et al.*, 2003; Martínez, Arnáez, Sánchez *et al.*, 2003; Van Soolingen, Borgdorff, Haas *et al.* 1999; Heldal, Dahle, Sandven *et al.*, 2003; Hayward, Goss, Drobniewski *et al.*, 2002; Weezenbeek, Sebek, van Gerven *et al.*, 2003; Nguyen, Gilbert, Marks, 2004). Sabe-se também que o IS6110 é um marcador molecular estável durante o período em que cursam a maioria das investigações epidemiológicas (Barnes e Cave, 2003).

No entanto, esta técnica é muito trabalhosa, requer uma cultura prévia, sempre demorada, e subsequente isolamento e purificação do DNA. Por outro lado, a discriminação é tanto maior quanto mais elevado for o número de cópias por cromossoma, apresentando um poder discriminatório muito reduzido para isolados com menos de 6 cópias de IS6110. Esta limitação tem sido parcialmente resolvida utilizando a técnica de *spoligotyping* como método complementar ao RFLP-IS6110 (Cowan, Diem, Monson *et al.*, 2005; Kamerbeek, Schouls, Kolk *et al.*, 1997).

Mais recentemente, e com a sequenciação do genoma de *Mycobacterium tuberculosis*, foi possível detectar a existência de outro tipo de unidades repetitivas, M*ycobacterial* I*nterspersed* R*epetitive* U*nits* (MIRU) que variam em sequência e tamanho (40-100 pb). Os MIRU são elementos de DNA que se encontram repetidos e aleatoriamente distribuídos no genoma de *Mycobacterium tuberculosis* (figura 11) (Supply, Mazars, Lesjean *et al.*, 2000).

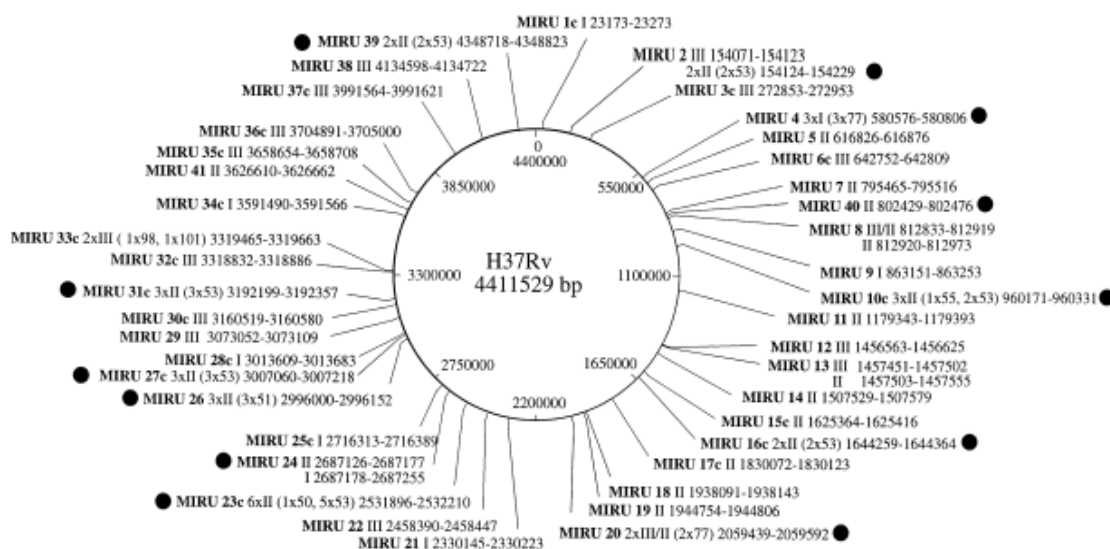


Figura 11 – Posição dos 41 *loci* MIRU no cromossoma da estirpe de *M.tuberculosis* H37Rv. A preto encontram-se evidenciados os *loci* repetitivos (adaptado de Supply, Mazars, Lesjean *et al.*, 2000)

A genotipagem baseada na análise do número de repetições – *Variable Number of Tandem Repeats* (VNTR) – dos diferentes MIRU pode ser usada para resolver as limitações da técnica RFLP-IS6110 anteriormente descritas (Frothingham, Meeker-O’Connell, 1998; Skuce, McCorry, McCarrol *et al.*, 2002; Supply, Mazars, Lesjean *et al.* 2000; Supply, Magdalena, Himpens e Lochter, 1997).

A técnica de MIRU-VNTR baseia-se numa amplificação, por PCR, de múltiplos *locus* usando *primers* específicos para as regiões que flanqueiam cada um desses *locus* repetitivos, seguida da determinação dos tamanhos dos fragmentos amplificados que corresponderá ao número de cópias de cada MIRU. Deste modo, cada estirpe de *Mycobacterium tuberculosis* pode ser caracterizada por um código numérico de MIRU-VNTR que corresponde ao número de repetições em cada um dos *locus*.

O MIRU-VNTR é uma técnica muito mais rápida que a tipagem por RFLP-IS6110, requer uma pequena quantidade de DNA, não necessita de cultura prévia, e, porque é automatizada, permite a análise simultânea de um grande número de amostras clínicas. Por outro lado, e como os resultados obtidos são expressos sob a forma de um código numérico, torna-se mais fácil comparar e fornecer resultados entre laboratórios (Supply, Lesjean, Savine *et al.*, 2001; Allix, Supply e Fauville-Dufaux, 2004; Supply, Allix, Lesjean *et al.*, 2006).

Já foram previamente estudados e descritos diferentes conjuntos de *locus* de MIRU-VNTR usados para a tipagem de *Mycobacterium tuberculosis* (Frothingham, Meeker-O’Connell, 1998; Kremer, An, Yip *et al.*, 2005). Actualmente, o sistema mais usado baseia-se num conjunto de 12 *loci* que apresenta um poder discriminatório comparável ao RFLP-IS6110 (Supply, Lesjean, Savine *et al.*, 2001). No entanto, já foram sugeridos em muitos estudos, conjuntos alternativos de MIRU-VNTR para aumentar a discriminação entre isolados, dos quais resultou a definição de um conjunto optimizado

de 24 *loci*, incluindo 15 *loci* muito discriminatórios que podem ser usados como primeira abordagem para investigações epidemiológicas. Este conjunto de 15 *loci* de MIRU-VNTR apresenta poder discriminatório semelhante e por vezes superior ao da técnica de RFLP-IS6110, sugerindo que, muito brevemente, a técnica de MIRU-VNTR poderá vir a ser considerada técnica de referência internacional para o estudo da epidemiologia molecular da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Skuce, McCorry, McCarrol *et al.*, 2002; Kremer, An, Yip *et al.*, 2005; Supply, Allix, Lesjean *et al.*, 2006).

Estudos recentes de base populacional mostraram que o uso da técnica de MIRU-VNTR como método de primeira linha fornece a discriminação adequada para a maioria dos estudos de larga escala de tipagem de *Mycobacterium tuberculosis*. No entanto, a técnica de RFLP-IS6110 ainda se torna necessária como método adicional na tipagem de isolados em surtos cujas ligações epidemiológicas não foram totalmente confirmadas por análise de contactos e investigação epidemiológica (Cowan, Diem, Monson *et al.*, 2005).

Uma das principais aplicações dos métodos de epidemiologia molecular tem sido na investigação de surtos de tuberculose, nomeadamente de tuberculose multirresistente, sobretudo em comunidades fechadas, como hospitais e estabelecimentos prisionais. Embora na maior partes destes surtos a ligação epidemiológica pudesse ter sido detectada sem recorrer aos métodos moleculares, a sua utilização acaba sempre por oferecer informação muito mais precisa sobre os padrões de transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Van Soolingen, Hermans, de Haas *et al.*, 1991; Van Soolingen, 2001; World Health Organization, 2000; CDC, 2005).

A aplicação da epidemiologia molecular em estudos populacionais de larga escala tem também permitido estabelecer ligações epidemiológicas entre doentes que, de outra

maneira, nunca seriam relacionados (Maguire, Dale, McHugh *et al.*, 2003; Van Soolingen, Borgdorff, Haas *et al.* 1999; Weezenbeek, Sebek, van Gerven *et al.*, 2003). Não menos importante é o papel dos métodos moleculares na identificação de contaminações laboratoriais.

De uma maneira geral, a genotipagem molecular permite a monitorização dos programas de controlo da tuberculose, sendo possível distinguir entre infecção recente, reactivação e reinfeção, e permite ainda seguir a cadeia de transmissão da infecção numa comunidade e até no mundo, através de redes laboratoriais já existentes para o efeito. No entanto, só a conjugação dos resultados obtidos com a genotipagem molecular e com a investigação epidemiológica rigorosa poderá oferecer as bases para um muito melhor conhecimento sobre a transmissão e patogénese da tuberculose do que o que temos hoje.

2.7. Profilaxia e tratamento da tuberculose

Em muitas doenças infecciosas, a vacinação e a quimioprofilaxia é bastante mais eficaz do que é possível obter na tuberculose. No entanto, e apesar do controlo da tuberculose passar obrigatoriamente pelo diagnóstico precoce e pelo tratamento adequado e completo da doença, as medidas profiláticas desempenham um papel complementar na luta contra a tuberculose.

2.7.1. Profilaxia: a BCG e a quimioprofilaxia

A vacina BCG (de Bacilo de Calmette e Guérin) é a vacina viva contra a tuberculose, preparada com uma subespécie derivada de uma espécie de *Mycobacterium bovis*, atenuada por repicagens sucessivas.

Descoberta em 1921, a BCG esteve sempre envolvida em polémica. Apesar de se saber que a BCG tem baixa capacidade protectora no adulto, que interfere negativamente nas investigações epidemiológicas ao provocar a viragem tuberculínica, e que não reduz o número de casos da doença, a vacina tem resistido nos últimos 80 anos e continuará a ser, seguramente, a vacina dos anos mais próximos.

Vários estudos mostram que a vacinação com a BCG, administrada à nascença ou nos primeiros dias de vida, diminui em cerca de 85,0% algumas formas graves de tuberculose, tais como a meningite tuberculosa e a tuberculose disseminada, sendo por isso, recomendada pela OMS, apesar do seu contributo limitado na redução da transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Bates e Stead, 1993).

Sabe-se que a eficácia da BCG em adolescentes e adultos varia entre 0,0% e 80,0%. No entanto, se a eficácia global da BCG é discutível, nas crianças os estudos confirmam essa eficácia, e por períodos de 10 a 15 anos (Bates e Stead, 1993).

Em populações imunocompetentes, a quimioprofilaxia permite reduzir de 10,0% para menos de 0,5% a evolução de tuberculose-infecção para doença. A quimioprofilaxia é primária ou de prevenção quando se pretende prevenir a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e é proposta para indivíduos não infectados em contacto próximo com doentes com tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva. A quimioprofilaxia secundária é o tratamento da tuberculose-infecção com o objectivo de prevenir o aparecimento de tuberculose activa. A quimioprofilaxia é preferencialmente indicada nas crianças abaixo dos 5 anos e nos doentes imunocomprometidos (Duarte, Amado, Lucas *et al.* 2007).

2.7.2. Terapêutica antituberculosa

O ano de 1944 marca a data mais importante da terapêutica da tuberculose. Com a descoberta da estreptomicina por Selman Alban Waksman, iniciou-se uma etapa que culminaria com a descoberta do ácido do p-aminosalicílico em 1946, da pirazinamida em 1950, da isoniazida em 1952, do etambutol em 1961, da rifampicina em 1965, e só na década de 80, das fluoroquinolonas, entre outros.

No entanto, rapidamente se verificou que a monoterapia provocava recaídas que chegavam a atingir os 100%. Tinha-se descoberto que o *Mycobacterium tuberculosis* tinha capacidade de adquirir resistência e de transmitir essa mesma resistência. Foi, assim, o fim da monoterapia no tratamento da tuberculose, e o início da terapêutica antituberculosa combinada. Adoptada no início dos anos 50, a terapêutica combinada de pelo menos três antituberculostáticos (isoniazida, rifampicina e pirazinamida) levou à cura de mais de 95% dos casos de doença e à diminuição acentuada da mortalidade. De facto, com a adopção de terapêutica antituberculosa combinada, seguida do tratamento ambulatorio e da política de esquemas terapêuticos de curta duração, que foram sendo implementados entre os anos 50 e 70, só podia esperar-se que a tuberculose estivesse em vias de resolução (World Health Organization, 2008a). Contudo, cinco décadas de fármacos antituberculosos não foram suficientes para travar a tuberculose.

Os objectivos do tratamento da tuberculose são garantir a cura no menor tempo possível, prevenir sequelas e estádios mais graves que levem à morte, prevenir recidivas, evitar a transmissão e impedir o desenvolvimento de resistências aos fármacos antituberculosos.

Na generalidade, quase todos os regimes de tratamento recomendados são feitos em duas etapas. Numa primeira etapa, o objectivo, conseguido em 80,0% a 90,0% dos

casos, passa por destruir todos os bacilos activos de forma a, num período de dois a três meses, tornar as culturas e exames directos negativos. Numa segunda fase, a continuação do tratamento tem como objectivo eliminar bacilos que persistam em forma latente, porque, sendo o número de bacilos já muito inferior, a hipótese de aparecimento de mutantes resistentes é também menor, e, como tal, são necessários incluir menos fármacos no regime terapêutico (Corbett, Watt, Walker *et al.*, 2003).

Em caso de resistência, usam-se antituberculosos de 2.^a linha, que têm a desvantagem de ser menos eficazes, mais tóxicos, e em alguns casos mais dispendiosos do que os antituberculosos de 1.^a linha.

Na realidade, um esquema terapêutico correcto obriga sempre à utilização múltipla de fármacos antituberculosos. Nos últimos anos, a administração da terapêutica sob observação directa apareceu como peça estratégica fundamental na adesão dos doentes ao tratamento. No entanto, combater esta doença passa hoje por uma política de saúde bem definida, uma estratégia bem elaborada e uma organização adequada e concertada entre todos os intervenientes.

CAPÍTULO 3

MATERIAL, POPULAÇÃO E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Para atingir os objectivos propostos, foi utilizado um modelo de estudo *observacional*, *transversal* com uma componente analítica (Last, 2001).

3.2. Fontes de dados

Em Portugal os casos de morbilidade por tuberculose podem ser obtidos através dos seguintes sistemas de informação e vigilância:

- *Sistema Nacional de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB)*, divulgado pela Circular Normativa 6/DT de 13 de Março de 2001 da Direcção-Geral da Saúde: é um sistema de informação intrínseco ao Programa Nacional de Tuberculose (PNT), que tem uma componente clínica para o registo e acompanhamento de casos de tuberculose e uma componente estratégica TOD (Toma Observada Directamente) para monitorização dos índices de frequência e dos resultados do tratamento. São objecto de registo os casos de tuberculose-doença, confirmados ou prováveis, e os casos de tuberculose-infecção, desde que sujeitos a tratamento quimioprolático. Extensivo a todos os clínicos, o sistema está centrado nas assessorias sub-regionais do PNT, onde se gere a informação dos casos de tuberculose notificados nos Centros de Diagnóstico Pneumológico (CDP), ou noutras instituições em articulação com os CDP, nomeadamente centros de saúde, hospitais, prisões e centros de atendimento a toxicodependentes. O fluxo de informação inclui, num primeiro nível, as assessorias sub-regionais do PNT, sendo a agregação, análise e divulgação dos dados ao nível nacional feita pela Direcção-Geral da Saúde. Actualmente, o SVIG-TB está a evoluir para um sistema em plataforma Web com possibilidade de análise de dados nos diferentes níveis, desde o notificador até ao coordenador do PNT, passando

pelos assessores distritais e coordenadores regionais, mediante acessos restritos e diferenciados.

- *Sistema de Doenças de Declaração Obrigatória (DDO), Lei de Bases nº 2036 de 9 de Agosto de 1949 e Portaria nº 1071 de 31 de Dezembro de 1998*: sistema de notificação clínica obrigatória de 45 doenças infecciosas, entre as quais a tuberculose respiratória, a tuberculose do sistema nervoso e a tuberculose miliar. São objecto de notificação todos os casos das doenças de declaração obrigatória clinicamente diagnosticados, com ou sem confirmação laboratorial. O fluxo de informação inicia-se com os clínicos que notificam o caso para o Delegado de Saúde Concelhio; a agregação, análise e divulgação dos dados ao nível nacional é feita pela Direcção-Geral da Saúde.
- *Sistema Nacional de Vigilância da Resistência aos Antibacilares (VigLab-Tuberculose), divulgado pela Circular Normativa nº 9/DT de 29 de Maio de 2000 da Direcção-Geral da Saúde*: iniciado em Abril de 2000, o VigLab-Tuberculose tem como finalidade conhecer e monitorizar o padrão de resistência das estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas em Portugal. Constitui um sistema de vigilância de base laboratorial, assente nos laboratórios que ao nível nacional executam testes de susceptibilidade aos antibacilares de 1.^a linha. O fluxo de informação inicia-se com os laboratórios que executam os referidos testes de susceptibilidade aos antibacilares, e a agregação, análise e divulgação dos dados a nível nacional é feita pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.
- *Grupos de Diagnóstico Homogéneo (GDH)*: registo dos episódios de internamento hospitalar para fins administrativos e de financiamento. A tuberculose pode ser registada como um diagnóstico principal ou secundário. As variáveis disponíveis

neste sistema são o sexo, a idade, concelho de residência, diagnósticos, procedimentos médicos ou cirúrgicos, datas de internamento e de alta.

Constituíram fontes de dados para o presente estudo os seguintes sistemas de vigilância:

1. *Sistema Nacional de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB)*, cujos dados foram gentilmente cedidos pelas Assessorias do Programa Nacional da Tuberculose nas Sub-Regiões de Saúde de Lisboa, Setúbal e Santarém, com o apoio do Núcleo de Tuberculose da Direcção-Geral da Saúde.
2. *Sistema de Doenças de Declaração Obrigatória (DDO)*, cujos dados foram gentilmente cedidos pela Divisão de Epidemiologia da Direcção-Geral da Saúde;
3. *Sistema Nacional de Vigilância da Resistência aos Antibacilares (VigLab-Tuberculose)*, cujos dados foram por nós obtidos no Núcleo de Epidemiologia do Centro de Bacteriologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, tendo sido convidados a participar neste estudo todos os laboratórios que na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo integram o Sistema Nacional de Vigilância da Resistência aos Antibacilares (Rede VigLab-Tuberculose), nomeadamente:
 - Laboratório de Micobactérias do Centro Hospitalar de Torres Vedras, Torres Vedras
 - Laboratório de Micobactérias do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa
 - Laboratório de Micobactérias do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), Lisboa
 - Laboratório de Micobactérias do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Pulido Valente, Lisboa

- Laboratório de Microbiologia e Tuberculose do Hospital Militar de Belém, Lisboa
- Laboratório de Pneumologia da Sub-Região de Saúde de Lisboa, Lisboa
- Serviço de Patologia Clínica do Hospital Curry Cabral, Lisboa
- Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Santa Marta, Lisboa
- Serviço de Patologia Clínica do Hospital de São Bernardo, Setúbal

Para além do envio dos resultados da identificação das estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e dos resultados dos testes de susceptibilidade aos antituberculosos, estes laboratórios da Rede VigLab-Tuberculose enviaram ao INSA, entre 2003 e 2006, as estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* isoladas para posterior caracterização molecular no Laboratório de Micobactérias do INSA, cujos resultados constam do capítulo 4 deste trabalho.

Optou-se por não incluir os Grupos de Diagnóstico Homogéneo (GDH) neste estudo, tendo em conta que este sistema constitui um registo de episódios de internamento e não de casos declarados, que a tuberculose e outras doenças co-relacionadas podem exigir vários internamentos num mesmo ano civil, e que as variáveis incluídas na base de dados dos GDH não permitiam a fácil identificação de duplicação e cruzamento de casos, indispensável para uma correcta aplicação da técnica de captura-recaptura, conforme os pressupostos descritos no ponto 9 deste capítulo.

3.3. Instrumentos de medição

Os instrumentos de medição foram os utilizados pelo SVIG-TB, isto é, o formulário 1 (mod. 145.10/DGS 2000; anexo n.º 1) e o formulário 2 (mod. 145.11/DGS 2000; anexo n.º 2), conforme divulgado pela Circular Normativa 6/DT de 13 de Março de 2001 da Direcção-Geral da Saúde.

O instrumento de medição utilizado pelo sistema de notificação das DDO é o modelo 1536 da Imprensa Nacional de Casa da Moeda (anexo n.º 3).

Foi utilizado um instrumento de medição (anexo n.º 4) pela Rede VigLab-Tuberculose, que acompanhou os isolados de *Mycobacterium tuberculosis* enviados ao INSA, e que foi preenchido pelos laboratórios que integram a própria rede laboratorial, apresentados no ponto anterior deste capítulo.

3.4. Definição de caso e critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo todos os doentes com tuberculose, clínica e/ou laboratorialmente confirmados, residentes na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, e que foram diagnosticados e declarados em 2003 a pelo menos uma das três fontes de dados em apreciação.

Assim, foram identificados e cruzados nas três bases de dados, e posteriormente introduzidos numa base de dados única construída para o efeito, os seguintes casos de tuberculose:

- **SVIG-TB:** todos os casos de tuberculose-doença clinicamente diagnosticados, com ou sem confirmação laboratorial; excluíram-se todos os casos de tuberculose-latente;

- **DDO:** todos os casos de tuberculose respiratória, tuberculose do sistema nervoso e tuberculose miliar clinicamente diagnosticados, com ou sem confirmação laboratorial;
- **VigLab-Tuberculose:** todos os casos com cultura positiva para o complexo *Mycobacterium tuberculosis* que tenham realizado testes de susceptibilidade aos antituberculosos.

3.5. Variáveis para a identificação de duplicações e cruzamento de casos

Para a identificação de duplicações nas três fontes de dados em análise e para o cruzamento dos casos entre as fontes utilizaram-se as seguintes variáveis comuns de identificação:

- nome do doente (três primeiras consoantes do último apelido e duas primeiras consoantes do primeiro nome próprio), sexo, data de nascimento e freguesia de residência. Sempre que se verificou coincidência nestas variáveis, a data de início de tratamento, a data de colheita da amostra clínica e o perfil de susceptibilidade aos antituberculosos foram igualmente conferidos para exclusão de casos duplicados.

3.6. Variáveis em estudo e sua operacionalização

As variáveis incluídas no estudo dividem-se em quatro grupos, e resultam da combinação dos dados existentes nos formulários das três fontes de dados:

- *Variáveis demográficas*: sexo, idade; naturalidade, duração da estadia em Portugal; freguesia, concelho e distrito de residência; actividade profissional no âmbito da saúde.
- *Variáveis sócio-comportamentais*: desemprego há mais de 24 meses; dependência alcoólica; dependência de drogas endovenosas ou não endovenosa; em reclusão; a viver na rua (sem-abrigo); a viver em residência comunitária.
- *Variáveis clínicas*: localização principal da doença (pulmonar/extrapulmonar); tratamento antibacilar anterior (caso novo/caso de retratamento); patologias associadas (infecção VIH, diabetes *mellitus*, insuficiência renal crónica (em diálise), doença hepática, sarcoidose, silicose, colagenose, outras doenças do interstício, doença pulmonar obstrutiva crónica, neoplasia do pulmão, neoplasia de outros órgãos, linfomas ou doenças mieloproliferativas). Todas estas patologias constam do sistema de vigilância SVIG-TB, intrínseco ao Programa Nacional da Tuberculose (PNT).
- *Variáveis microbiológicas*: padrão de susceptibilidade aos antibacilares de 1.^a linha (isoniazida; rifampicina; etambutol; estreptomicina; pirazinamida); padrão de susceptibilidade aos antibacilares de 2.^a linha, apenas para os casos extensivamente resistentes (XDR-TB), agrupamento molecular e sua classificação.

No quadro seguinte, apresenta-se a operacionalização das variáveis incluídas no estudo.

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL	ESCALA DE MEDIDA	DOMÍNIO
Sexo	Indica se é homem ou mulher	Qualitativa	Nominal	1 - masculino 2 - feminino
Idade	Indica a idade do doente em anos completos	Quantitativa	Numérica	grupos etários definidos a partir da variável idade
Naturalidade	Indica se o doente nasceu ou não em Portugal	Qualitativa	Nominal	1 - nascido em Portugal 2 - nascido fora de Portugal
Duração da estadia em Portugal	Indica há quantos anos o doente estrangeiro reside em Portugal	Quantitativa	Numérica	(data de diagnóstico - data de entrada em Portugal)
Freguesia	Indica a freguesia de residência do doente	Qualitativa	Nominal	codificação do INE
Concelho	Indica o concelho de residência do doente	Qualitativa	Nominal	codificação do INE
Distrito	Indica o distrito de residência do doente	Qualitativa	Nominal	1 - Lisboa 2 - Setúbal 3 - Santarém
Actividade profissional no âmbito da saúde	Indica se o doente é ou não prestador de cuidados de saúde*	Qualitativa	Nominal	1 - Prestadores de cuidados de saúde 2 - Não prestadores de cuidados de saúde
Desempregado	Indica se o doente está desempregado há mais de 24 meses	Qualitativa	Nominal	1 - sim 2 - não
Dependência alcoólica	Indica a dependência alcoólica do doente, baseada no score de CAGE**	Qualitativa	Nominal	1 - sim 2 - não
Dependência de drogas endovenosas	Indica se o doente é toxicodependente por via endovenosa***	Qualitativa	Nominal	1 - sim 2 - não
Dependência de drogas não endovenosas	Indica se o doente é toxicodependente por via não endovenosa***	Qualitativa	Nominal	1 - sim 2 - não
Em reclusão	Indica se o doente é recluso à data de diagnóstico	Qualitativa	Nominal	1 - sim 2 - não

A viver na rua (sem-abrigo)	Indica se o doente vive na rua	Qualitativa	Nominal	1 - sim 2 - não
A viver em residência comunitária	Indica se o doente vive numa residência comunitária (centros de acolhimento; comunidades terapêuticas, etc.)	Qualitativa	Nominal	1 - sim 2 - não
Localização principal da infecção	Indica se a localização principal da doença é pulmonar ou extrapulmonar	Qualitativa	Nominal	1 - pulmonar 2 - extrapulmonar
Tratamento antibacilar anterior	Classifica o caso de tuberculose em função da história de tratamentos antituberculosos anteriores, conforme Circular Normativa nº 9/DT de 29 de Maio de 2000 da Direcção-Geral da Saúde	Qualitativa	Nominal	1 - caso sem tratamento anterior**** 2 - caso de retratamento*****
Patologias associadas	Indica outras patologias associadas à tuberculose	Qualitativa	Nominal	1 - Infecção VIH 2 - Diabetes <i>mellitus</i> 3 - Insuficiência renal crónica (em diálise) 4 - Doença hepática 5 - Sarcoidose 6 - Silicose 7 - Colagenose 8 - Outras doenças do interstício 9 - Doença pulmonar obstrutiva crónica 10 - Neoplasia do pulmão 11 - Neoplasia de outros órgãos 12 - Linfomas ou doenças mieloproliferativas
Isoniazida	Indica o resultado do teste de susceptibilidade aos antibacilares para a isoniazida	Qualitativa	Nominal	1 - Resistente 2 - Sensível
Rifampicina	Indica o resultado do teste de susceptibilidade aos antibacilares para a rifampicina	Qualitativa	Nominal	1 - Resistente 2 - Sensível
Etambutol	Indica o resultado do teste de susceptibilidade aos antibacilares para o etambutol	Qualitativa	Nominal	1 - Resistente 2 - Sensível

Estreptomicina	Indica o resultado do teste de susceptibilidade aos antibacilares para a estreptomicina	Qualitativa	Nominal	1 - Resistente 2 - Sensível
Pirazinamida	Indica o resultado do teste de susceptibilidade aos antibacilares para a pirazinamida	Qualitativa	Nominal	1 - Resistente 2 - Sensível
Multirresistência	Indica resistência simultânea à isoniazida e rifampicina com ou sem resistência a outros antibacilares (Circular Normativa nº 9/DT de 29 de Maio de 2000 da Direcção-Geral da Saúde)	Qualitativa	Nominal	1 - sim 2 - não
Extensivamente resistente	Indica resistência simultânea, não só à isoniazida e rifampicina, como ainda a uma qualquer fluorquinolona (ciprofloxacina; ofloxacina) e a pelo menos um dos fármacos injectáveis de 2.ª linha (canamicina; amicacina; capreomicina) (Circular Normativa nº 14/DT de 5 de Junho de 2007 da Direcção-Geral da Saúde)	Qualitativa	Nominal	1 - sim 2 - não
Agrupamento molecular de isolados do complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Indica se o doente está ou não em agrupamento molecular	Qualitativa	Nominal	1 - sim 2 - não

* *Prestadores de cuidados de saúde* – todos os profissionais de saúde que no exercício da sua prática profissional contactam directamente com doentes (clínicos; enfermeiros; auxiliares de acção médica; farmacêuticos; etc.).

** *Dependência alcoólica* do doente, baseada no score de CAGE – Sim, se o doente tiver necessidade de ingerir álcool logo pela manhã ou se preencher pelo menos 2 dos 3 critérios seguintes, 1) sentir a necessidade de deixar o consumo de álcool; 2) sentir-se irritado por receber críticas relativas ao álcool; 3) sentir sentimento de culpa por beber.

*** *Dependência de drogas endovenosas* ou outras – Sim, sempre que haja fenómenos de tolerância e/ou sintomas de privação. Exclui-se o consumo ocasional.

**** *Caso sem tratamento anterior* – doente com tuberculose activa e sem história anterior de tratamento antituberculoso por um período igual ou superior a 30 dias (Circular Normativa nº 9/DT de 29 de Maio de 2000 da Direcção-Geral da Saúde).

***** *Caso em retratamento* – doente com tuberculose activa e com história anterior de tratamento antituberculoso por um período superior a 30 dias. Inclui os casos classificados como recidivas, retratamento após interrupção ou abandono, retratamento após insucesso terapêutico e crónico (Circular Normativa nº 9/DT de 29 de Maio de 2000 da Direcção-Geral da Saúde).

***** *Agrupamento molecular* – Sim, sempre que existam 2 ou mais estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, isoladas de diferentes doentes, que apresentem o mesmo padrão de MIRU-VNTR, *i.e.*, que apresentem o mesmo n.º de repetições em cada uma das 12 unidades repetitivas do genoma bacteriano.

3.7. Estratégia de amostragem, dimensão da amostra e diagrama dos doentes elegíveis para o estudo

Para atingir os objectivos propostos, partiu-se da população em estudo explicitada no ponto 4 deste capítulo, ou seja, consideraram-se os **1758 doentes** com tuberculose, clínica e/ou laboratorialmente confirmados, residentes na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, que foram diagnosticados e declarados em 2003 a pelo menos uma das três fontes de dados em análise.

Para o estudo sobre o padrão de susceptibilidade aos antituberculosos, foi possível conhecer os resultados dos testes de susceptibilidade em **923 doentes**, constituindo 52,5% do total de doentes em estudo.

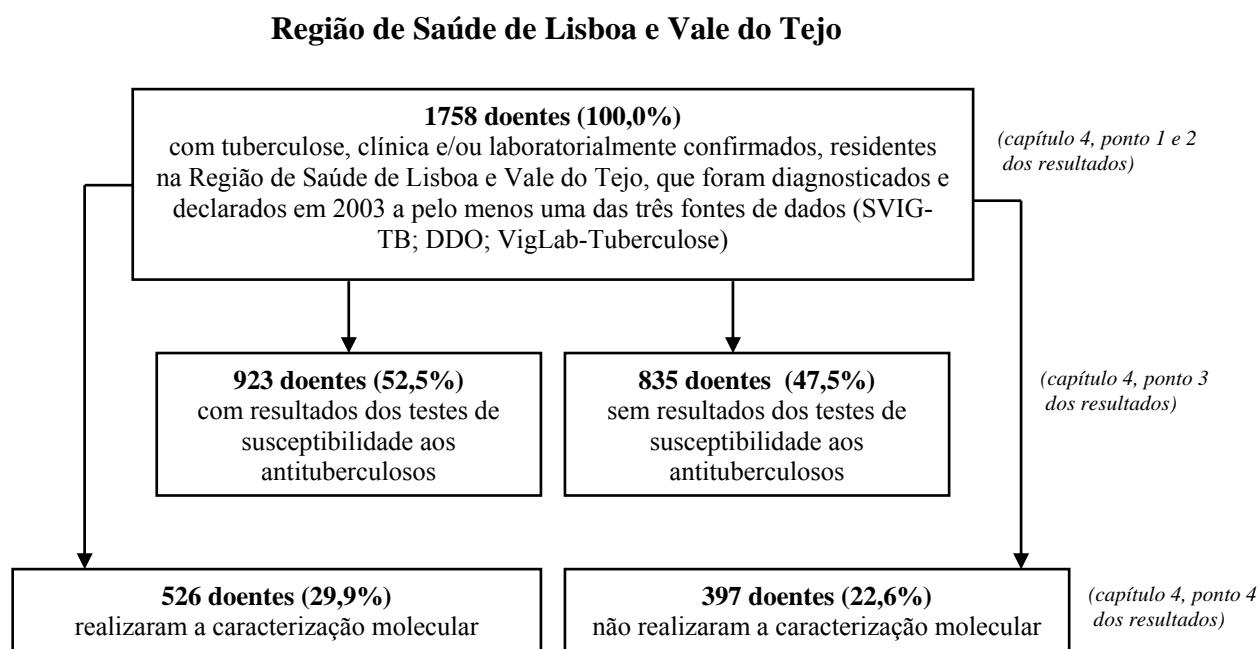
O cálculo da amostra e a estratégia de amostragem no estudo sobre a caracterização epidemiológica dos agrupamentos moleculares da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* foram os seguintes:

- a) não se conhecendo a proporção de indivíduos em agrupamento molecular entre os indivíduos com tuberculose na Região de Lisboa e Vale do Tejo, foi assumida uma proporção de 50%. Assim, a amostra mínima necessária para o estudo dos indivíduos em agrupamento molecular foi de 385 doentes, assumindo um erro de amostragem de 5% e um nível de significância de 95%. O cálculo da dimensão da amostra foi efectuado de acordo com a fórmula: $n = Z^2 p(1-p)/d^2$ (58 da proposta).
- b) foi extraída uma amostra aleatória simples a partir dos doentes que integram a população em estudo. Assim, a estratégia de amostragem utilizada consistiu primeiramente na atribuição de um número a cada indivíduo da população em estudo e, em seguida, na selecção aleatória das unidades amostrais recorrendo ao software estatístico SPSS, versão 15. Sempre que o doente seleccionado não tinha um isolado de

Mycobacterium tuberculosis, ou este não estava viável para caracterização molecular, seleccionou-se o primeiro isolado viável de *Mycobacterium tuberculosis* de uma amostra suplente escolhida também aleatoriamente.

c) optou-se por incluir no estudo sobre a caracterização epidemiológica dos agrupamentos moleculares da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* os doentes que tiveram um isolado de *Mycobacterium tuberculosis* viável para caracterização molecular. Assim, a amostra para o estudo foi constituída por **526 doentes** que realizaram a caracterização molecular, e representam 29,9% da população em estudo.

O diagrama seguinte resume os doentes que foram elegíveis para o estudo na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.



3.8. Técnicas laboratoriais para o estudo do padrão de susceptibilidade aos antituberculosos e para o estudo da caracterização molecular

As amostras clínicas foram cultivadas em meios sólidos (meio de Lowenstein-Jensen e meio de Middlebrook 7H10 e 7H11) e/ou líquidos (Middlebrook 7H9 e 7H12) pelos 9 laboratórios da Rede VigLab-Tuberculose que participaram no estudo.

Depois de identificadas e caracterizadas, relativamente à susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a linha pelos laboratórios da Rede VigLab-Tuberculose, as estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* foram enviadas ao INSA, para se proceder aos testes de susceptibilidade aos antituberculosos de 2.^a linha e à caracterização molecular.

Assim, todas as estirpes isoladas foram identificadas como pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*, usando testes bioquímicos convencionais, tal como os recomendados por David *et al*, 1994, ou usando o método Accuprobe (Gene-Probe INC., San Diego, CA).

O método utilizado para o estudo da susceptibilidade aos antibióticos foi o sistema BACTEC 460-TB SIRE, BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, Microbiology Systems, Cockeysville, Md) ou BactAlert (BioMérieux): isoniazida (0,1 µg/ml), rifampicina (1,0 ou 2,0 µg/ml), etambutol (5,0 ou 7,5 µg/ml), estreptomicina (1,0 ou 6,0 µg/ml), pirazinamida (100,0 µg/ml).

Quando requisitado pelo clínico, ou sempre que se isolaram estirpes multirresistentes, procedeu-se à realização dos testes de susceptibilidade aos antituberculosos de 2.^a linha, onde se analisaram, pelo método das proporções em meio sólido, o ácido p-aminosalicílico (0,5 µg/ml) e a cicloserina (30,0 µg/ml), e pelo método radiométrico

BACTEC 460-TB, a capreomicina (1,25 µg/ml), a amicacina (1,0 µg/ml), a canamicina (4,0 µg/ml), a etionamida (2,5 µg/ml), a clofazimina (0,5 µg/ml), a ofloxacina (2,0 µg/ml), a rifabutina (0,5 µg/ml) e o linezolid (1,0 µg/ml).

A extracção de DNA genómico de micobactérias foi efectuada através do método descrito por van Soolingen (Van Soolingen, 2001; Van Soolingen, Kremer e Vynnycky, 2003) e a caracterização molecular foi efectuada pela técnica de MIRU-VNTR descrita por Philip Supply (Supply, Lesjean, Savine *et al.*, 2001).

Os diferentes perfis de MIRU-VNTR obtidos foram analisados usando o software informático BioNumerics (Applied Maths[®], Saint-Martens-Latem, Belgium), versão 3.5 para Windows. Os dendrogramas apresentados foram construídos utilizando o coeficiente de Pearson, para, com base nos diferentes perfis, calcular a matriz de semelhanças e o algoritmo matemático UPGMA (*Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean*), e agrupar as estirpes em agrupamentos moleculares. Foram identificadas como estirpes geneticamente idênticas os isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis* de diferentes doentes que apresentaram o mesmo perfil de MIRU-VNTR (*i.e.* o mesmo número de repetições em cada uma das 12 unidades repetitivas).

3.9. Análise estatística

Numa primeira fase, foi avaliada a qualidade dos dados disponíveis e garantida a harmonização da informação proveniente das três fontes de dados em análise. Nomeadamente, procedeu-se ao tratamento e codificação das variáveis, à identificação de duplicações nas três fontes, ao cruzamento dos casos entre as fontes de dados, e ainda à inclusão de todos os casos numa base de dados única, construída para o efeito. Numa segunda fase, procedeu-se à análise exploratória dos dados com construção de novas variáveis a partir dos dados existentes e através do cálculo de frequências absolutas, frequências relativas, medidas de localização e medidas de dispersão (Encyclopedia of Biostatistics, 1998).

Genericamente, a análise estatística descritiva e inferencial dos dados foi feita recorrendo aos programas estatísticos Epi-info versão 6.0 e SPSS versão 15. Para todos os testes estatísticos utilizados foi considerado um nível de significância de 5%.

A análise estatística aplicada para a concretização dos objectivos propostos foi a seguinte:

I Objectivo geral) Captura-recaptura para avaliação da sensibilidade dos sistemas de vigilância epidemiológica dos casos incidentes por tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Para a avaliação da sensibilidade dos sistemas de vigilância da morbilidade da tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, definiu-se a sensibilidade de um sistema de vigilância como a proporção de casos com a doença (ou outra condição de saúde) detectados pelo sistema de vigilância sobre o total de casos

ocorridos no período de tempo e na comunidade em estudo, conforme foi estabelecido pelos Centers of Disease Control (CDC) (Centers of Disease Control, 1988; Centers of Disease Control, 2001). Esta definição exige o conhecimento do número total de casos de doença na população. Para estimar o número de casos de tuberculose existentes no período de tempo e na comunidade em estudo, aplicou-se a técnica de captura-recaptura às três fontes de vigilância da tuberculose em análise (SVIG-TB, DDO e VigLab-Tuberculose) (Hook e Regal, 1995; Desenclos e Hubert, 1994; Jansson, 2005).

O princípio do método de captura-recaptura assenta na “captura” de um doente por uma fonte de dados e na posterior “recaptura” desse doente por outra fonte de dados independente (Encyclopedia of Biostatistics, 1998). Este método permite não só aproximar-se da real incidência das doenças como também avaliar as fontes de dados e detectar erros na introdução dos dados nas diferentes fontes.

Para duas fontes de dados, a técnica de captura-recaptura passa pela assumpção dos seguintes pressupostos: **1)** as fontes de dados devem ser independentes, isto é, a declaração de um caso a uma fonte não deve impedir a declaração do mesmo caso a outra fonte; **2)** todos os casos a relacionar devem ser facilmente identificáveis, isto é, deve utilizar-se um sistema de marcação de casos eficiente, que permita o cruzamento fácil dos casos nas diferentes fontes; **3)** as populações devem ser fechadas para garantir que existe a mesma probabilidade dos casos serem “capturados” nas diferentes fontes durante o período de observação; **4)** todos os casos identificados pelas fontes devem ser verdadeiros casos da doença em estudo (Hook e Regal, 1995; Desenclos e Hubert, 1994). Para mais de duas fontes de dados, estes pressupostos são assegurados, uma vez que a técnica de captura-recaptura recorre ao uso de modelos loglineares (Hook e Regal, 1995) para modelar os dados observados.

A análise de captura-recaptura foi implementada e aplicada recorrendo ao software estatístico R (www.r-project.org). Foi utilizada a função GLM (*General Linear Models*) que ajusta modelos lineares generalizados, considerando a família de distribuições Poisson e a respectiva função de ligação logarítmica. A comparação dos modelos foi feita recorrendo ao teste de razão de verosimilhanças (G^2) (Hook e Regal, 1995; Chao, Tsao e Lin, 2001; Hook e Ronald, 2000). A selecção do modelo log-linear que melhor se ajustou aos dados observados foi feita utilizando o Critério de Informação de Akaike (AIC), escolhendo aquele que apresentou o respectivo valor mínimo.

II Objectivo geral) *Caracterização epidemiológica da tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003*

Para o cálculo da incidência dos casos observados e estimados de tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, utilizou-se como denominador as estimativas, para anos intercensitários, da população residente em 31 de Dezembro de 2003 (N=3.471.007 habitantes), do Serviço de Estatísticas Demográficas do Instituto Nacional de Estatística, com base no censo de 2001 e no saldo fisiológico. A estimativa da população residente em 2003 no distrito de Lisboa foi de 2.190.197 habitantes, no distrito do Setúbal de 819.248 habitantes e no distrito de Santarém de 461.562 habitantes.

Para comparar as distribuições das taxas de incidência de tuberculose por distrito de residência e por grupo etário, foi usado o teste de homogeneidade do qui-quadrado.

A análise de correlação entre as taxas de incidência de tuberculose, e também com o seu logaritmo natural, por concelho de residência e os respectivos índices demográficos, clínicos (incidência de infecção VIH) e de desenvolvimento concelhio, foi feita

recorrendo ao coeficiente de correlação de Pearson, e à aplicação de modelos de regressão linear múltipla (Rothman e Greenland, 1998).

Para a descrição das características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas recorreu-se ao cálculo de frequências absolutas e relativas. Foi testada a homogeneidade destas características por distrito de residência recorrendo ao teste do qui-quadrado.

III Objectivo geral) Caracterização do padrão de susceptibilidade aos anti-tuberculosos de 1.ª linha na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Para responder a este objectivo, procedeu-se à comparação das características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas, dividindo em duas populações consoante os diferentes padrões de susceptibilidade aos antituberculosos (*i.e.* sensibilidade simultânea à isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina; monorresistência para os 5 fármacos de 1.ª linha; multirresistência e resistência extensiva) e usando análise uni- e multivariada.

Na análise univariada, para estudar as variáveis qualitativas, realizaram-se os testes do qui-quadrado ou o teste exacto de Fisher para comparação de proporções. A utilização do teste exacto de Fisher foi considerada em alternativa ao teste do qui-quadrado, aplicando-se nos casos em que existiram frequências esperadas, nas tabelas de contingência, inferiores ou iguais a 5 ou quando alguma célula foi nula. Por sua vez, a intensidade de associação entre variáveis foi avaliada e descrita pelo *Odds Ratio* e respectivos intervalos de confiança.

A análise multivariada consistiu na aplicação de modelos de regressão logística binária, que se descreve a seguir, considerando múltiplas variáveis explicativas, e visando o ajustamento dos *Odds Ratio* relativamente a potenciais variáveis de confundimento.

Para avaliar o impacto que algumas variáveis poderiam assumir na explicação dos resultados encontrados relativamente aos padrões de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a linha (ou relativamente aos agrupamentos moleculares, conforme consta no IV objectivo geral), recorreu-se à utilização de técnicas de análise multivariada. Tendo em conta que os fenómenos que se pretendiam estudar (variáveis dependentes) eram dicotómicos (sim/não), assim como as medições efectuadas nos doentes em estudo (variáveis independentes), optou-se pelo uso da regressão logística não condicional. Este método tem sido actualmente utilizado para analisar a relação entre um fenómeno (variável resposta) e diversos factores determinantes (variáveis explicativas), e tem como objectivo encontrar um modelo que melhor se ajuste a descrever a associação entre a variável resposta e um conjunto de variáveis explicativas.

Seja Y a variável resposta em estudo, que assume 2 valores distintos, e \underline{x} o vector das p variáveis explicativas, o modelo de regressão logística é expresso da seguinte forma (Rothman e Greenland, 1998; Hosmer e Lemeshow, 1999; Hosmer e Lemeshow, 2000):

$$\pi(\underline{x}) = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)}}$$

Onde $\pi(\underline{x}) = E(Y | \underline{x})$ representa o valor médio condicional de Y dado \underline{x} .

Perante um conjunto alargado de variáveis, correspondentes à medição do fenómeno que se pretendia estudar, a primeira abordagem consistiu na selecção das variáveis que poderiam ser incluídas no modelo. Assim, e para efeito de construção destes modelos, foram consideradas todas as variáveis demográficas, sócio-comportamentais e clínicas que se revelaram individualmente associadas às variáveis dependentes em estudo, ou seja, os padrões de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a linha (ou os

agrupamentos moleculares, conforme consta no IV objectivo geral). Esta estratégia foi adoptada por existirem limitações nos tamanhos amostrais observados, que condicionavam a potência estatística, quando usadas todas as variáveis nos modelos.

A plausibilidade foi igualmente suportada por evidência científica disponível em estudos já desenvolvidos, para explicação dos fenómenos de interesse, ou com ele relacionados. Em seguida, as variáveis identificadas foram sujeitas a uma análise univariada, ou seja, foi calculada para cada uma das variáveis de interesse a *razão de possibilidades (odds ratio)* $e^{\beta_i} = OR_i$, com os respectivos intervalos de confiança a 95% $\left(\hat{\beta}_i \pm 1,96\sqrt{\text{var}(\hat{\beta}_i)} \right)$, e testada a possibilidade de cada um dos coeficientes encontrados ser estatisticamente diferente de zero (teste de *Wald*). O teste de *Wald* analisa a significância de cada um dos coeficientes em estudo, ou seja, $H_0 : \beta_j = 0$ vs. , através da seguinte estatística de teste:

$$W_j = \frac{(\hat{\beta}_j)}{\text{var}(\hat{\beta}_j)}$$

Construíram-se subsequentemente os modelos de regressão logística, utilizando a técnica de modelização global e por *stepwise*. A técnica de modelização global prevê a introdução concomitante de todas as variáveis de interesse, obtendo-se assim os valores dos coeficientes e, conseqüentemente, os valores dos OR de todas as variáveis, conjuntamente. Consegue-se, desta forma, avaliar a possibilidade da existência de confundimento por qualquer das variáveis integradas no modelo, através da alteração do valor de OR encontrado durante a análise univariada. A modelização através da técnica *stepwise* pressupõe a integração, de variável a variável, de acordo com os valores dos coeficientes encontrados na análise univariada, dando prioridade aos valores de *p* menores. O modelo vai assim sendo construído, passo a passo, verificando-se sempre a

significância de cada coeficiente associado à variável já integrada no modelo, sempre que é integrada uma nova variável. Após a inclusão de todas as variáveis, deverá realizar-se um teste para avaliar a significância de todos os coeficientes encontrados (Teste da Razão de Verossimilhança), teste este que tem como objectivo avaliar a significância das p variáveis distintas incluídas no modelo.

IV Objectivo geral) Caracterização epidemiológica dos agrupamentos moleculares da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* observados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Para responder a este objectivo, definiram-se enquanto agrupamento molecular duas ou mais estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, isoladas de diferentes doentes, que apresentem o mesmo padrão de MIRU-VNTR, *i.e.* apresentam o mesmo n.º de repetições em cada uma das doze unidades repetitivas do genoma bacteriano. Com base nos diferentes perfis de MIRU-VNTR, analisados usando o software informático BioNumerics versão 3.5 para Windows, foram construídos os dendogramas, utilizando o coeficiente de Pearson para, com base nos diferentes perfis, calcular a matriz de semelhanças e o algoritmo matemático UPGMA (*Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean*), e agrupar as estirpes em agrupamentos moleculares. Foi assumido um coeficiente de similaridade de 100% no perfil de MIRU-VNTR (*i.e.* o mesmo número de repetições em cada uma das doze unidades repetitivas) para se poder considerar que duas estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* eram geneticamente idênticas, e, portanto, pertenciam aos mesmo agrupamento molecular.

Em seguida, procedeu-se à comparação das características demográficas, sócio-comportamentais, clínicas e microbiológicas, dividindo em duas populações consoante os agrupamentos moleculares, e usando análise uni- e multivariada.

Na análise univariada, para estudar as variáveis qualitativas realizaram-se os testes do qui-quadrado ou o teste exacto de Fisher para comparação de proporções. A utilização do teste exacto de Fisher foi considerada em alternativa ao teste do qui-quadrado, aplicando-se nos casos em que existiram frequências esperadas, nas tabelas de contingência, inferiores ou iguais a 5, ou quando alguma célula foi nula. Por sua vez, a intensidade de associação entre variáveis foi avaliada e descrita pela *Odds Ratio* e respectivos intervalos de confiança.

A análise multivariada consistiu na aplicação de modelos de regressão logística binária (descrita no III objectivo geral) considerando múltiplas variáveis explicativas, visando o ajustamento dos *Odds Ratio* relativamente a potenciais variáveis de confundimento. Para efeito de construção destes modelos, foram igualmente consideradas todas as variáveis demográficas, sócio-comportamentais, clínicas e microbiológicas que se revelaram individualmente associadas às variáveis dependentes em estudo, ou seja, os agrupamentos moleculares. Esta estratégia foi adoptada em virtude de existirem limitações nos tamanhos amostrais observados, que limitavam a potência estatística quando usadas todas as variáveis nos modelos.

A taxa de transmissão recente foi calculada subtraindo o número de agrupamentos moleculares ao número de isolados nos agrupamentos moleculares e dividindo pelo número total de isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (Granich, Oh, Lewis *et al.*, 2005; Maguire, Dale, McHugh *et al.*, 2003; Martínez, Arnáez, Sánchez *et al.*, 2003; Van Soolingen, Borgdorff, Haas *et al.*, 1999; Heldal, Dahle, Sandven *et al.*, 2003; Hayward, Goss, Drobniewski *et al.*, 2002; Weezenbeek, Sebek, van Gerven *et al.*, 2003).

A análise de correlação entre a taxa de incidência de tuberculose por concelho de residência e a proporção de indivíduos em agrupamento molecular foi feita usando o

coeficiente de correlação linear de Pearson e o seu respectivo teste de significância. Para determinar os padrões de tendência destas características recorreu-se à regressão linear simples e à regressão linear quadrática (polinomial).

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Captura-recaptura para Avaliação da Sensibilidade dos Sistemas de Vigilância Epidemiológica dos Casos Incidentes por Tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Optou-se por transcrever aqui os objectivos explicitados no ponto 2 do capítulo 1, para que seja mais fácil a apresentação e compreensão dos resultados obtidos.

Assim, e tendo como objectivo geral conhecer a sensibilidade dos sistemas de vigilância epidemiológica dos casos incidentes por tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, aplicando a técnica de captura-recaptura às fontes de dados SVIG-TB, DDO e VigLab-Tuberculose, os objectivos específicos desta parte do estudo foram os seguintes:

1. Estimar o número de casos de tuberculose, e calcular a respectiva taxa de incidência, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.1.1);
2. Calcular a sensibilidade dos três sistemas de vigilância em análise para todos os casos de tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.1.1);
3. Estimar o número de casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e tuberculose miliar, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.1.2);
4. Calcular a sensibilidade dos três sistemas de vigilância em análise para os casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e tuberculose miliar, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.1.2);

5. Estimar o número de casos de tuberculose com teste de susceptibilidade aos antituberculosos, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.1.3);
6. Calcular a sensibilidade dos três sistemas de vigilância em análise para os casos de tuberculose com teste de susceptibilidade aos antituberculosos, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.1.3);
7. Estimar o número de casos de tuberculose multirresistente, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.1.4);
8. Calcular a sensibilidade dos três sistemas de vigilância em análise para os casos de tuberculose multirresistente, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.1.4).

4.1.1. Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose para todos os casos de tuberculose

Na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, em 2003, foram declarados às três fontes de dados em análise, 1758 casos de tuberculose (SVIG-TB=1707 casos; VigLab-Tuberculose=728 casos; DDO=834 casos) (figura 12). Verificou-se que 23,8% (418/1758) dos casos de tuberculose foram declarados em simultâneo às três fontes de dados, e que nenhum caso de tuberculose foi notificado exclusivamente ao sistema DDO (figura 12).

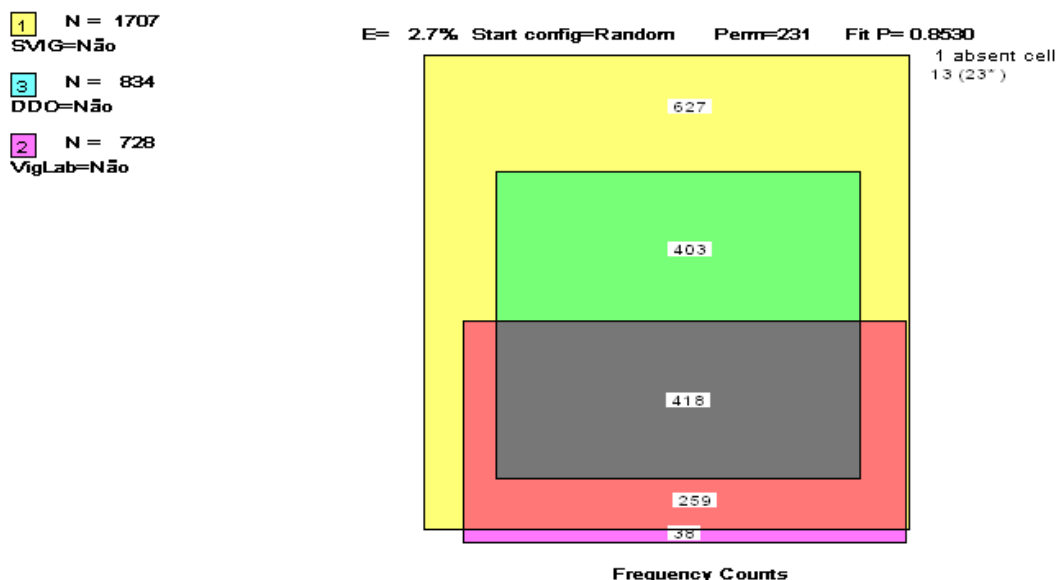


Figura 12 – Escalas rectangulares com a distribuição proporcional dos casos de tuberculose por fonte de dados, na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 (adaptado de Marshall, 2005).

Para medir a sensibilidade das três fontes de dados, aplicando a técnica de captura-recaptura, foram estudados vários modelos log-lineares (tabela 5). No entanto, alguns modelos não puderam ser aplicados, uma vez que o sistema DDO não detectou nenhum caso de tuberculose que não tenha sido detectado pelos outros dois sistemas de vigilância. Seguindo o critério de informação de Akaike (AIC), em que o modelo a seleccionar deve ser o que apresenta o respectivo valor mínimo, o modelo log-linear seleccionado incluiu a independência das três fontes (A+B+C), a interacção entre o SVIG-TB e as DDO (A*C) e entre o VigLab-Tuberculose e as DDO (B*C), conforme salientado na tabela 5.

Na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, observou-se uma taxa de incidência de tuberculose de 50,6/100.000 habitantes (IC95% 48,3-53,1/100.000 habitantes), em 2003. Com base no modelo final utilizado, o número de casos de tuberculose estimados

foi de 1850 (IC95%=1817-1892), ou seja, houve 92 casos de tuberculose, na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 que não foram declarados às três fontes de dados (tabela 5). Assim, a taxa de incidência estimada foi de 53,3/100.000 habitantes (IC95% 50,9-55,7/100.000 habitantes).

Tabela 5 – Modelos log-lineares aplicados ao SVIG-TB, ao VigLab-Tuberculose e às DDO e número estimado de casos de tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Modelo	Casos não detectados	Casos estimados	AIC*	G2**	IC95%
A+B+C	41	1799	144,27	94,99	1783 - 1818
A+B+C+A*C+B*C	92	1850	53,28	0	1817 - 1892
A+B+C+A*C	58	1816	135,61	84,32	1794 - 1843
A+B+C+B*C	47	1805	76,97	25,69	1788 - 1827

A=SVIG-TB; B=VigLab-Tuberculose; C=DDO

*AIC=critério de informação de Akaike; ** G2=deviance

Quando as fontes de dados foram analisadas em separado, a sensibilidade do SVIG-TB foi estimada em 92,3%, das DDO em 45,1% e do VigLab-Tuberculose em 39,4%. A sensibilidade das três fontes de dados em conjunto foi estimada em 95,0% (tabela 6).

Tabela 6 – Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Fonte de dados	Casos observados	Sensibilidade	IC95%
SVIG-TB	1707	92,3%	90,2 - 93,9
DDO	834	45,1%	44,1 - 45,9
VigLab-Tuberculose	728	39,4%	38,5 - 40,1
As três fontes em conjunto	1758	95,0%	92,9 - 96,7

4.1.2. Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose para os casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e tuberculose miliar

Tendo em conta que as DDO apenas incluem os casos de tuberculose pulmonar, do sistema nervoso central e miliar, decidiu-se analisar também a sensibilidade dos três sistemas de vigilância apenas para estas três formas de tuberculose.

Assim, na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, em 2003, foram declarados às três fontes de dados em análise 1463 casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e de tuberculose miliar (SVIG-TB=1441 casos; VigLab-Tuberculose=670 casos; DDO=813 casos) (figura 13). Verificou-se que 28,4% (415/1463) dos casos de tuberculose foram declarados em simultâneo às três fontes de dados, e que nenhum caso de tuberculose foi notificado apenas pelo sistema DDO.

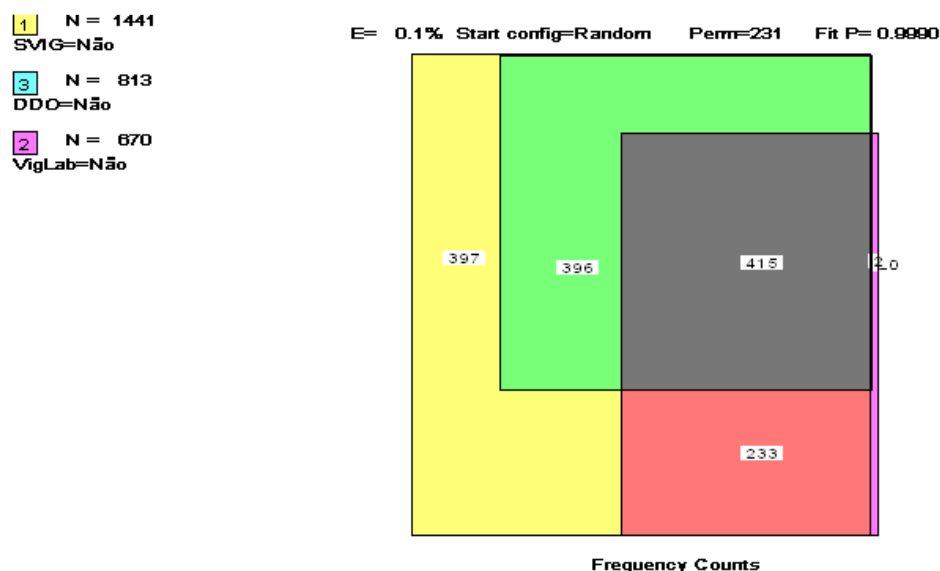


Figura 13 – Escalas rectangulares com a distribuição proporcional dos casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e de tuberculose miliar por fonte de dados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 (adaptado de Marshall, 2005).

Seguindo o critério aplicado anteriormente, foi seleccionado o mesmo modelo log-linear utilizado no ponto 1 deste capítulo, que incluiu igualmente a independência das três fontes (A+B+C) e a interacção entre o SVIG-TB e as DDO (A*C) e entre o VigLab-Tuberculose e as DDO (B*C), conforme salientado na tabela 7.

Com base no modelo final utilizado, o número de casos de tuberculose estimados foi de 1497 (IC95%=1481-1520), ou seja, verificou-se que não foram declarados às três fontes de dados 34 casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e de tuberculose miliar na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 (tabela 7).

Tabela 7 – Modelos log-lineares aplicados ao SVIG-TB, ao VigLab-Tuberculose e às DDO, e número estimado de casos de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e de tuberculose miliar na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, em 2003

Modelo	Casos não detectados	Casos estimados	AIC*	G2**	IC95%
A+B+C	12	1475	96,96	50,71	1468-1485
A+B+C+A*C+B*C	34	1497	50,25	0,00	1481-1520
A+B+C+A*C	24	1487	77,27	29,02	1475-1505
A+B+C+B*C	13	1476	76,61	28,35	1469-1487

A=SVIG-TB; B=VigLab-Tuberculose; C=DDO

*AIC=critério de informação de Akaike; ** G2=deviance

Quando as fontes de dados foram analisadas em separado, a sensibilidade do SVIG-TB foi estimada em 96,3%, das DDO em 54,3% e do VigLab-Tuberculose em 44,8%. A sensibilidade das três fontes de dados em conjunto foi estimada em 97,7% (tabela 8).

Tabela 8 – Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Fonte de dados	Casos observados	Sensibilidade	IC95%
SVIG-TB	1441	96,3%	94,8-97,3
DDO	813	54,3%	53,5-54,9
VigLab-Tuberculose	670	44,8%	44,1-45,2
As três fontes em conjunto	1463	97,7%	96,3 - 98,8

4.1.3. Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose para os casos de tuberculose com teste de susceptibilidade aos antituberculosos

Conforme o diagrama apresentado no ponto 7 do capítulo 3 do material, população e métodos, foram declarados às fontes de dados em análise 923 casos com resultado do teste de susceptibilidade aos antibióticos (TSA) para a infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* (SVIG-TB=872 casos; VigLab-Tuberculose=728 casos; DDO=514 casos) (figura 14), constituindo 52,5% (923/1758) do total de doentes notificados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

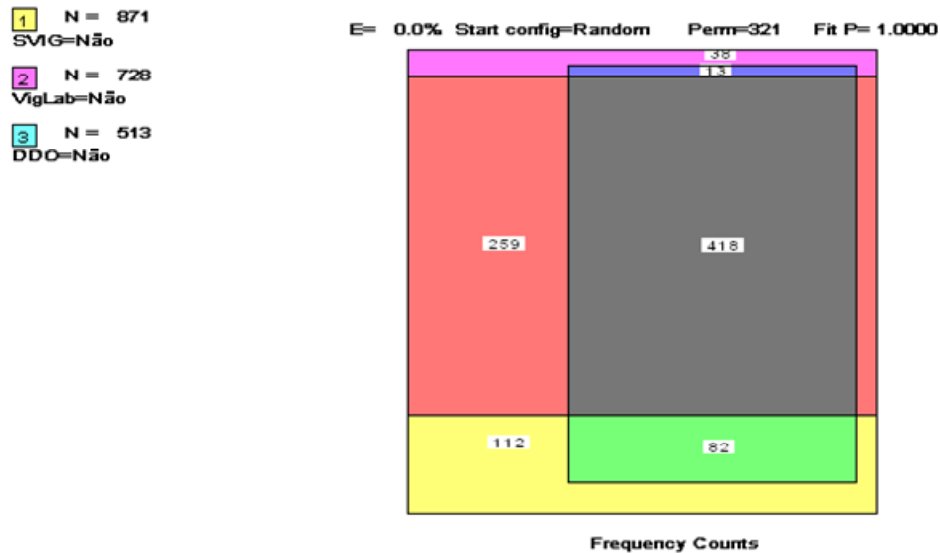


Figura 14 – Escalas rectangulares com a distribuição proporcional dos casos de tuberculose com cultura positiva para a infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* por fonte de dados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 (adaptado de Marshall, 2005)

Foi aplicado o mesmo modelo log-linear utilizado no ponto 1 deste capítulo, que incluiu, portanto, a independência das três fontes (A+B+C), a interacção entre o SVIG-TB e as DDO (A*C) e entre o VigLab-Tuberculose e as DDO (B*C), conforme salientado na tabela 9.

Com base no modelo final seleccionado, o número estimado de casos de tuberculose com TSA para a infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* foi de 939 (IC95%=931-951), ou seja, houve 16 casos de tuberculose que realizaram o TSA, na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, mas que não foram declarados às três fontes de dados em análise (tabela 9).

Tendo em conta a sensibilidade para os três sistemas de vigilância em conjunto (ponto 1.1 deste capítulo), que indicou que foram observados 95,0% do total de casos de

tuberculose existentes na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, podemos inferir que, dos 16 casos com resultado de TSA não declarados às três fontes de dados, 15 foram casos de tuberculose observados, cuja informação sobre o resultado do teste de susceptibilidade aos antituberculosos não foi registada nas bases de dados. O caso remanescente pertencerá ao universo dos 92 casos de tuberculose não detectados pelos três sistemas de vigilância.

Tabela 9 – Modelos log-lineares aplicados ao SVIG-TB, ao VigLab-Tuberculose e às DDO e número estimado de casos de tuberculose com cultura positiva para a infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Modelo	Casos com cultura positiva não detectados	Casos com cultura positiva estimados	AIC*	G2**	IC95%
A+B+C	7	930	88,83	42,85	925-936
A+B+C+A*C+B*C	16	939	49,98	0	931-951
A+B+C+A*C	11	934	70,55	22,57	928-943
A+B+C+B*C	8	931	73,67	25,69	926-939

A=SVIG-TB; B=VigLab-Tuberculose; C=DDO

*AIC=critério de informação de Akaike; ** G2=deviance

Quando as fontes de dados foram analisadas em separado, a sensibilidade do SVIG-TB foi estimada em 92,9%, das DDO em 54,7% e do VigLab-Tuberculose em 77,5%. A sensibilidade das três fontes de dados em conjunto foi estimada em 98,3% (tabela 10).

Tabela 10 – Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose nos casos de tuberculose com cultura positiva para a infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Fonte de dados	Casos com cultura positiva observados	Sensibilidade	IC95%
SVIG-TB	872	92,9%	91,7 - 93,7
DDO	514	54,7%	54,0 – 55,2
VigLab-Tuberculose	728	77,5%	76,6 – 78,2
As três fontes em conjunto	923	98,3%	97,1 – 99,1

4.1.4. Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose para os casos de tuberculose multirresistente

Conforme será apresentado em detalhe no ponto 3.4 deste capítulo, foram declarados aos três sistemas de vigilância em conjunto 55 casos de tuberculose multirresistente na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, constituindo 6,0% (55/923) do total de casos de tuberculose que realizaram o teste de susceptibilidade aos antituberculosos. Na tabela 11 e na figura 15 indicam-se os casos multirresistentes observados nas três fontes de dados em apreciação.

Tabela 11 – Distribuição dos casos multirresistentes observados pelo SVIG-TB, DDO e VigLab-Tuberculose

Fonte de dados	Casos com teste de susceptibilidade aos antituberculosos	Casos multirresistentes observados N (%)
SVIG-TB	872	49 (5,6%)
DDO	514	29 (5,6%)
VigLab-Tuberculose	728	50 (6,9%)
As três fontes em conjunto	923	55 (6,0%)

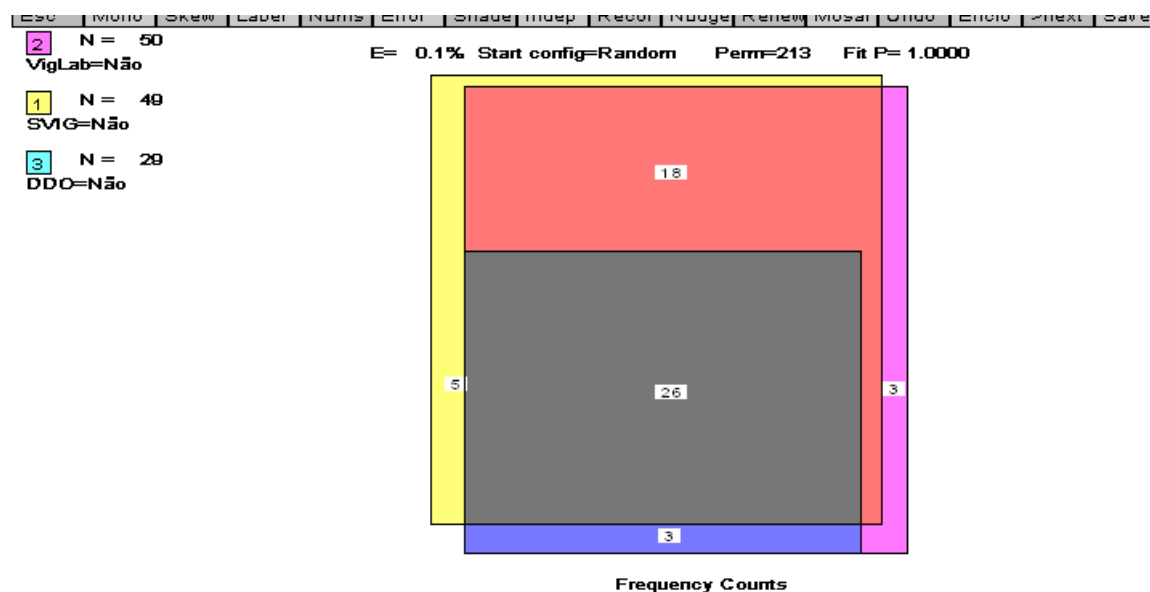


Figura 15 – Escalas rectangulares com a distribuição proporcional dos casos de tuberculose multirresistentes por fonte de dados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 (adaptado de Marshall, 2005)

Analizando a proporção de casos multirresistentes observados, em relação aos 939 casos com teste de susceptibilidade aos antituberculosos estimados (ponto 1.3 deste capítulo), pode inferir-se que um dos 16 casos com teste de susceptibilidade aos antituberculosos não detectados pelos três sistemas de vigilância era multirresistente. Esta constatação foi reforçada quando se aplicou o modelo log-linear utilizado nos pontos anteriores deste capítulo ($A+B+C+A*C+B*C$), conforme apresentamos na tabela seguinte.

Tabela 12 – Modelos log-lineares aplicados ao SVIG-TB, ao VigLab-Tuberculose e às DDO e número estimado de casos de tuberculose multirresistente na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Modelo	Casos multirresistentes não detectados	Casos multirresistentes estimados	AIC*	G2**	IC95%
A+B+C	1	56	27,48	0,18	55-59
A+B+C+A*C+B*C	1	56	29,30	0,00	55-60
A+B+C+A*C	1	56	29,30	0,00	55-60
A+B+C+B*C	1	56	27,48	0,18	55-59

A=SVIG-TB; B=VigLab-Tuberculose; C=DDO

*AIC=critério de informação de Akaike; ** G2=deviance

Seguindo o critério de informação de Akaike (AIC), em que o modelo a seleccionar deve ser o que apresenta o respectivo valor mínimo, pode escolher-se o modelo A+B+C ou o modelo A+B+C+B*C para os casos de tuberculose multirresistente. Em qualquer destes dois modelos verificou-se a independência das três fontes de dados. Em todo o caso, todos os modelos log-lineares utilizados confirmaram a não-deteção de um caso de tuberculose multirresistente, ou seja, podemos inferir que houve um caso de tuberculose multirresistente que não foi clínica e/ou laboratorialmente diagnosticado, ou que não foi registado nas bases de dados dos três sistemas de vigilância em apreciação.

A sensibilidade do SVIG-TB para a tuberculose multirresistente foi estimada em 87,5%, das DDO em 51,8% e do VigLab-Tuberculose em 89,3%. A sensibilidade das três fontes de dados em conjunto foi estimada em 98,2% (tabela 13).

Tabela 13 – Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose nos casos de tuberculose multirresistente na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Fonte de dados	Casos multirresistentes observados	Casos multirresistentes não observados	Sensibilidade	IC95%
SVIG-TB	49	7	87,5%	83,1-89,1
DDO	29	27	51,8%	49,2-52,7
VigLab-Tuberculose	50	6	89,3%	84,8-90,9
As três fontes em conjunto	55	1	98,2%	93,2-100,0

4.1.5. DISCUSSÃO

Na tabela 14 resumem-se os resultados da sensibilidade dos três sistemas de vigilância, obtidos pela técnica captura-recaptura, para os diferentes casos de tuberculose analisados.

Tabela 14 – Sensibilidade do SVIG-TB, das DDO e do VigLab-Tuberculose nos casos de tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Casos de tuberculose (TB)	Número de casos observados	Número de casos não detectados	SENSIBILIDADE (IC95%)			
			SVIG-TB	DDO	VigLab-Tuberculose	As três fontes em conjunto
Todos os casos de TB	1758	92	92,3% (90,2-93,9)	45,1% (44,1-45,9)	39,4% (38,5-40,1)	95,0% (92,9-96,7)
Casos de TB pulmonar, TB do SNC e TB miliar	1463	34	96,3% (94,8-97,3)	54,3% (53,5-54,9)	44,8% (44,1-45,2)	97,7% (96,3-98,8)
Casos com cultura positiva para o complexo <i>M.tuberculosis</i>	923	16	92,9% (91,7-93,7)	54,7% (54,0-55,2)	77,5% (76,6-78,2)	98,3% (97,1-99,1)
Casos de TB multirresistente	55	1	87,5% (83,1-89,1)	51,8% (49,2-52,7)	89,3% (84,8-90,9)	98,2% (93,2-100,0)

Este estudo mostrou uma sensibilidade que se pode considerar elevada (95,0%) para as três fontes de vigilância, avaliada em conjunto pela técnica captura-recaptura, para todos os casos de tuberculose observados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, em 2003. Contudo, verificou-se uma grande variação da sensibilidade entre os três

sistemas de vigilância, quando analisados em separado. Se é claro que o SVIG-TB (92,3%) é muito mais sensível do que os outros dois sistemas, é igualmente evidente que as sensibilidades das DDO (45,1%) e do VigLab-Tuberculose (39,4%) precisam de ser melhoradas.

Tendo em conta que o sistema DDO inclui na sua definição de caso somente as formas de tuberculose pulmonar, tuberculose do sistema nervoso central e tuberculose miliar, estudou-se a sensibilidade dos três sistemas de vigilância apenas para estas três formas da doença. Esta decisão teve em conta o respeito pelo pressuposto da independência de notificação dos casos nas diferentes fontes, mesmo sabendo-se *a priori* que os casos de tuberculose pulmonar, do sistema nervoso central e miliar constituíram 83,2% (1463/1758) do total de casos declarados no estudo. A sensibilidade dos sistemas de vigilância em conjunto foi de 97,7%. Contudo, o sistema DDO, por si só, apenas detectou 54,3% dos casos observados de tuberculose pulmonar, do sistema nervoso central e miliar (tabela 15).

Verificou-se também que o modelo log-linear seleccionado demonstrou a total dependência do sistema DDO em relação aos outros dois sistemas, ou seja, não houve nenhum caso de tuberculose notificado exclusivamente ao sistema DDO. De facto, quando se testaram modelos log-linear em que havia interacção entre o SVIG-TB e o VigLab-Tuberculose, os casos observados eram iguais aos casos estimados, *i.e.*, todos os casos eram detectados por estes dois sistemas de vigilância, questionando-se, assim, a utilidade do sistema DDO na vigilância da tuberculose (Encinas, Villahoz, Puerta, 2003; Cortés Blanco, Larrosa Montanés, Ladrero Blasco *et al.*, 2002; Mayoral Cortés, García Fernández, Varela Santos *et al.*, 2001).

Se, por um lado, é evidente – e há muito conhecida – a sub-notificação dos sistemas de declaração obrigatória, que é característica dos sistemas com vigilância passiva em todo

o mundo (Centers of Disease Control, 1988; Centers of Disease Control, 2001; Desenclos, Bijkerk, Huissman, 1993; Jansson, Arneborn, Ekdahl, 2005), por outro lado, a estrutura activa da rede de tratamento TOD, intrínseca ao SVIG-TB, poderá contribuir para esta sub-notificação do sistema DDO em benefício do próprio SVIG-TB. No entanto, e apesar das DDO serem dependentes dos outros dois sistemas de vigilância, a estimativa do número de casos de tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 não ficou comprometida, pois os doentes foram recapturados pelos outros dois sistemas, nomeadamente pelo SVIG-TB. Esta realidade confirma-se pela pequena variação dos intervalos de confiança 95%, evidenciando-se assim a vantagem da aplicação da técnica de captura-recaptura na avaliação da sensibilidade de 3 sistemas de vigilância (Reintjes, Termorshuizen, van de Laar, 1999).

Particularmente no sistema DDO, verificou-se falta de informação em algumas das variáveis seleccionadas para a identificação de duplicações e cruzamento dos casos. Esta realidade dificultou o cruzamento de alguns casos e, consequentemente, aumentou a probabilidade de se poder estar a subestimar a sensibilidade das DDO em comparação com os outros sistemas de vigilância. No entanto, o número de casos excluídos foi proporcional para qualquer dos três sistemas em avaliação, não sendo por isso a subestimação valorizada. Contudo, é de salientar a importância da qualidade dos dados registados quando se pretende rigor no processo de cruzamento. A utilização de várias variáveis (ponto 5 do capítulo 3) foi a estratégia utilizada neste estudo, verificando-se, no entanto, que, no futuro, se deverá incluir a confirmação laboratorial nas definições de caso dos diferentes sistemas de vigilância, para a facilitação do cruzamento correcto dos casos entre as diferentes fontes, minimizando em muito a probabilidade de sub- ou sobreestimação da sensibilidade dos sistemas de vigilância em avaliação.

Neste estudo, a baixa sensibilidade do VigLab-Tuberculose foi uma constante, reflectindo talvez a estrutura orgânica da própria rede laboratorial, que se encontra em

fase de desenvolvimento, a requerer decisões urgentes na sua reorganização, tanto na área laboratorial como na vertente de vigilância epidemiológica. De facto, se a sensibilidade do VigLab-Tuberculose foi baixa (39,4%), quando se analisaram todos os casos de tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, os resultados foram ainda piores na análise dos casos de tuberculose que realizaram o teste de susceptibilidade aos antituberculosos, em que o VigLab-Tuberculose não detectou 22,5% dos doentes. Apesar disto, o sistema VigLab-Tuberculose mostrou ser independente das outras duas fontes em avaliação, o que, só por si, evidencia a sua utilidade, e justifica a importância e necessidade urgente de o sistema ser fortemente reforçado e aperfeiçoado.

Em relação à sensibilidade para os casos de tuberculose multirresistente, observou-se uma sensibilidade elevada (98,2%) para os três sistemas em conjunto. No entanto, e apesar do sistema de vigilância laboratorial apresentar uma maior sensibilidade (89,3%) do que os outros dois sistemas, constatou-se que cerca de 10% dos casos de tuberculose multirresistente não foram detectados pela rede laboratorial VigLab-Tuberculose, o que reforça o exposto no parágrafo anterior.

Na globalidade, este estudo mostrou que, apesar da sensibilidade de cada sistema de vigilância em separado ser baixa, particularmente nos sistemas DDO e VigLab-Tuberculose, a mesma foi elevada quando calculada para os três sistemas em conjunto, dando assim um valor real da incidência da tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003. Parece, pois, claro que a vigilância da tuberculose na região e período em estudo beneficiou fortemente das diferentes fontes de dados, o que não deve ser esquecido. Apesar disso, a notificação pode ser melhorada. Há necessidade de informar e motivar permanentemente sobre a importância da notificação, da cooperação mais apertada entre os diferentes notificadores, e até mesmo do compromisso legal de integrar todos os envolvidos na vigilância epidemiológica e na gestão do sistema de

informação de saúde pública. Acrescente-se que a falta de informação regular das acções de prevenção e controlo, instituídas na sequência dos dados da vigilância, tem sido apontada como uma das principais razões de falta de motivação à notificação, não devendo, por isso, ser descurada (Centers of Disease Control, 1988; Centers of Disease Control, 2001).

4.2. Caracterização Epidemiológica da Tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Tal como na secção anterior, optou-se por transcrever aqui os objectivos explicitados no ponto 2 do capítulo 1, apenas para que seja mais fácil a apresentação e compreensão dos resultados obtidos.

Com o objectivo geral de descrever e caracterizar a incidência de tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, os objectivos específicos desta parte do estudo foram os seguintes:

1. Calcular a incidência dos casos observados de tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.2.1.1);
2. Calcular a incidência dos casos de tuberculose sem história de tratamento anterior e dos casos de retratamento por concelho de residência, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.2.1.1);
3. Calcular a incidência dos casos de tuberculose por sexo, grupo etário e concelho de residência, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.2.1.2);

4. Descrever as características demográficas dos indivíduos com tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.2.1.3);
5. Descrever as características sócio-comportamentais dos indivíduos com tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.2.1.4);
6. Descrever as características clínicas dos indivíduos com tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.2.1.5);
7. Analisar a correlação entre a incidência observada de tuberculose, e também com o seu logaritmo natural, por concelho de residência e os respectivos indicadores demográficos, clínicos e de desenvolvimento, no período em estudo (resultados no ponto 4.2.2).

4.2.1. Incidência e caracterização dos casos de tuberculose observados por concelho de residência – estudo transversal analítico

4.2.1.1. Incidência observada de tuberculose por concelho de residência

Observaram-se 1758 doentes, residentes na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, que desenvolveram tuberculose em 2003, e que foram declarados ao SVIG-TB, e/ou às DDO, e/ou ao VigLab-Tuberculose. A taxa de incidência observada foi de 50,6/100.000 habitantes (IC95% 48,3-53,1/100.000 habitantes), sendo de 56,2/100.000 habitantes no distrito de Lisboa, 51,5/100.000 habitantes no distrito de Setúbal e de 23,0/100.000 habitantes no distrito de Santarém.

Na figura 16, apresentam-se as taxas de incidência de todos os casos de tuberculose por concelho de residência, que foram declarados em 2003 ao SVIG-TB, e/ou às DDO e/ou

ao VigLab-Tuberculose. Nas figuras 17 e 18, apresentam-se em separado as taxas de incidência dos casos de tuberculose sem história de tratamento antituberculoso anterior e dos casos de retratamento por concelho de residência, que foram declarados em 2003 às três fontes de dados referidas.

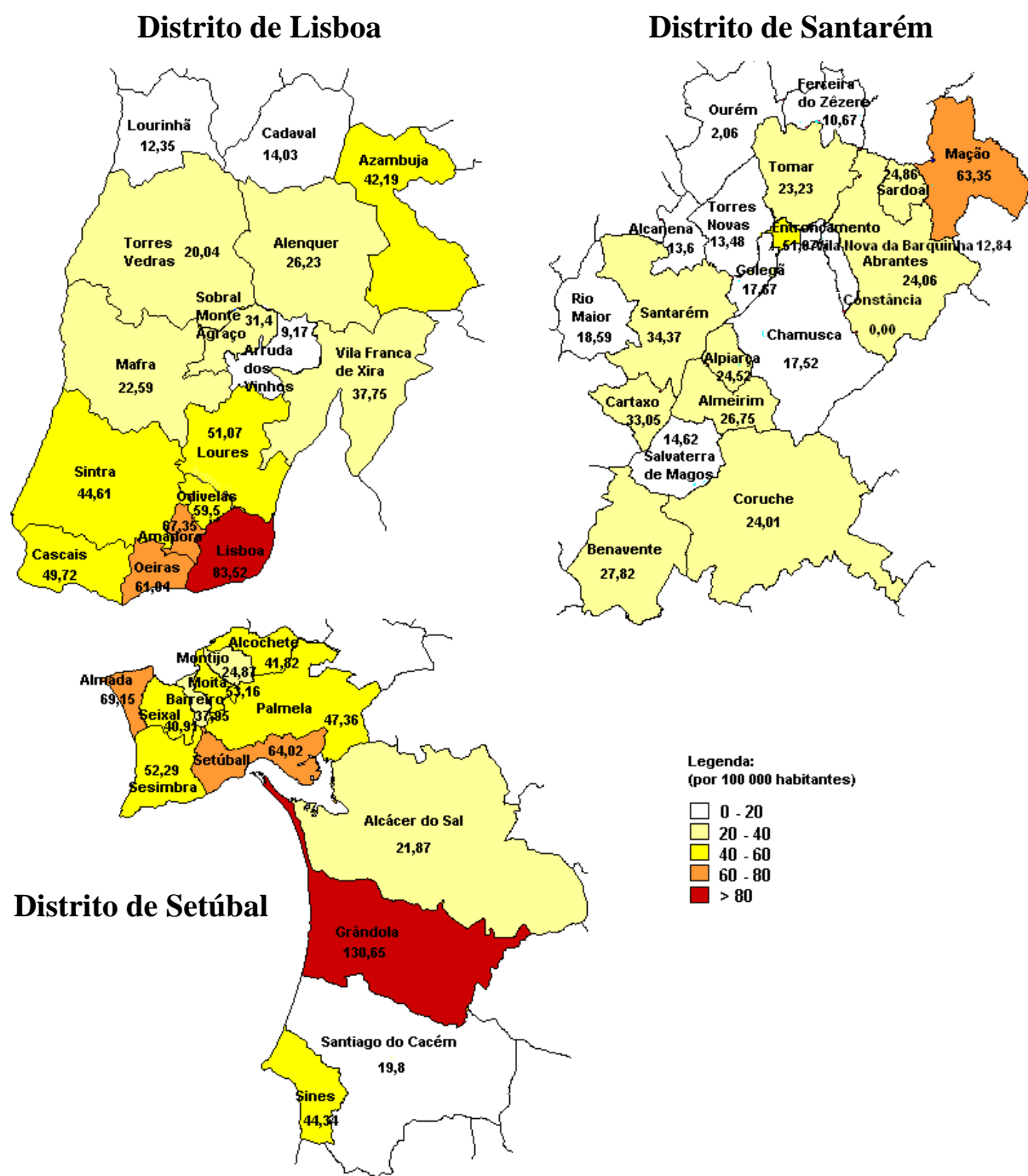


Figura 16 – Taxas de incidência dos casos de tuberculose por concelho de residência e declarados em 2003 ao SVIG-TB, e/ou às DDO e/ou ao VigLab-Tuberculose.

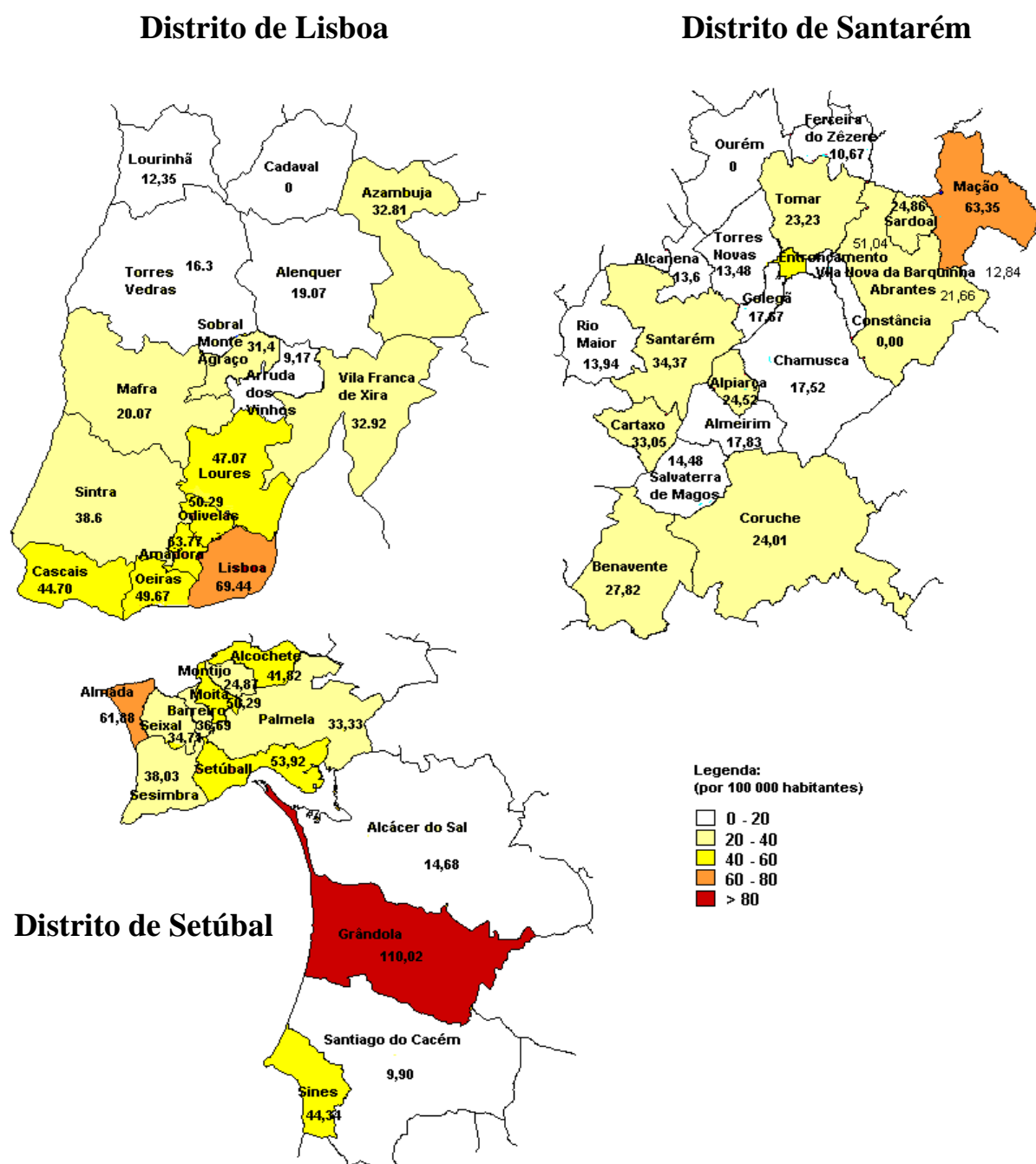


Figura 17 – Taxas de incidência dos casos de tuberculose sem história de tratamento anterior por concelho de residência e declarados em 2003 ao SVIG-TB, e/ou às DDO e/ou ao VigLab-Tuberculose.

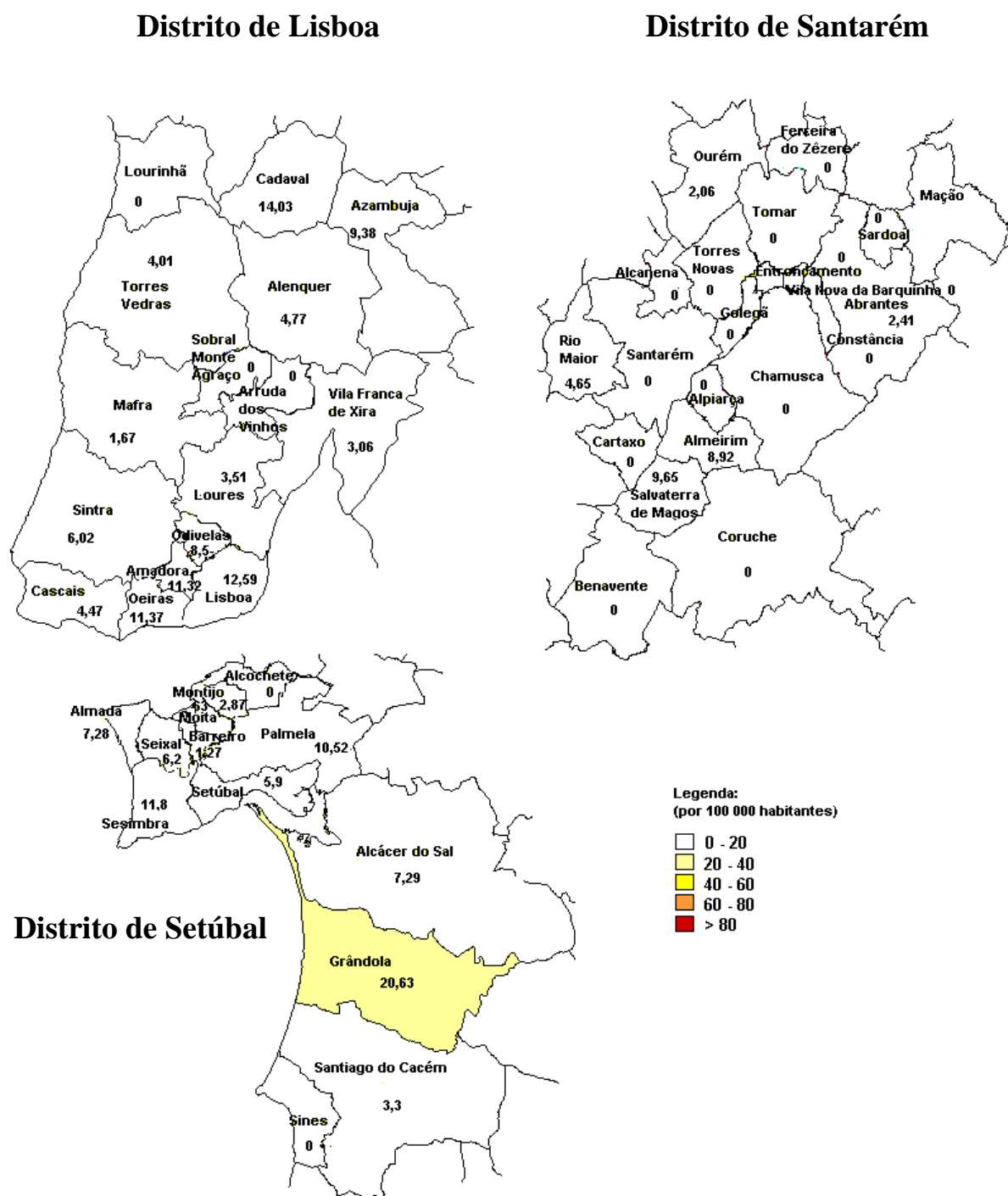


Figura 18 – Taxas de incidência dos casos de tuberculose em retratamento por concelho de residência e declarados em 2003 ao SVIG-TB, e/ou às DDO e/ou ao VigLab-Tuberculose.

4.2.1.2. Incidência observada de tuberculose por sexo, grupo etário e distrito de residência

A distribuição das taxas de incidência observadas por sexo, grupo etário e concelho de residência encontram-se no anexo 5.

Quando se compararam as taxas de incidência por grupo etário e distrito de residência (tabela 15), verificou-se que, dentro de cada distrito, as taxas de incidência não são semelhantes para os diferentes grupos etários ($p^* < 0,001$). Quando se compararam as taxas de incidência em cada grupo etário, e para os três distritos de residência, foi igualmente observado que as taxas de incidência eram estatisticamente diferentes em todos os grupos etários acima dos 14 anos de idade ($p^{**} < 0,001$).

Tabela 15 – Taxa de incidência por grupo etário e distrito de residência

Grupo etário	Taxa de incidência (/100.000 hab.)			p ^{**}
	Lisboa	Setúbal	Santarém	
<15 anos	4,79	6,38	3,13	0,383
15-29 anos	66,27	54,76	21,05	<0,001
30-44 anos	98,14	79,93	38,85	<0,001
45-59 anos	54,19	49,1	27,4	<0,001
60-74 anos	40,13	44,68	20,27	<0,001
>75 anos	46,23	71,14	18,63	<0,001
p [*]	<0,001	<0,001	<0,001	

p^{*} - refere-se à comparação das taxas de incidência por distrito entre grupos etários

p^{**} - refere-se à comparação das taxas de incidência por grupo etário entre distritos

O valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado.

Constatou-se que o distrito de Lisboa apresenta a taxa de incidência mais elevada no grupo etário 30-44 anos, seguido do grupo etário 15-29 anos (tabela 15 e figura 19). Em contrapartida, no distrito de Setúbal, a taxa de incidência no grupo etário acima dos 75

anos foi significativamente mais elevada quando comparada com os outros distritos (tabela 15 e figura 19).

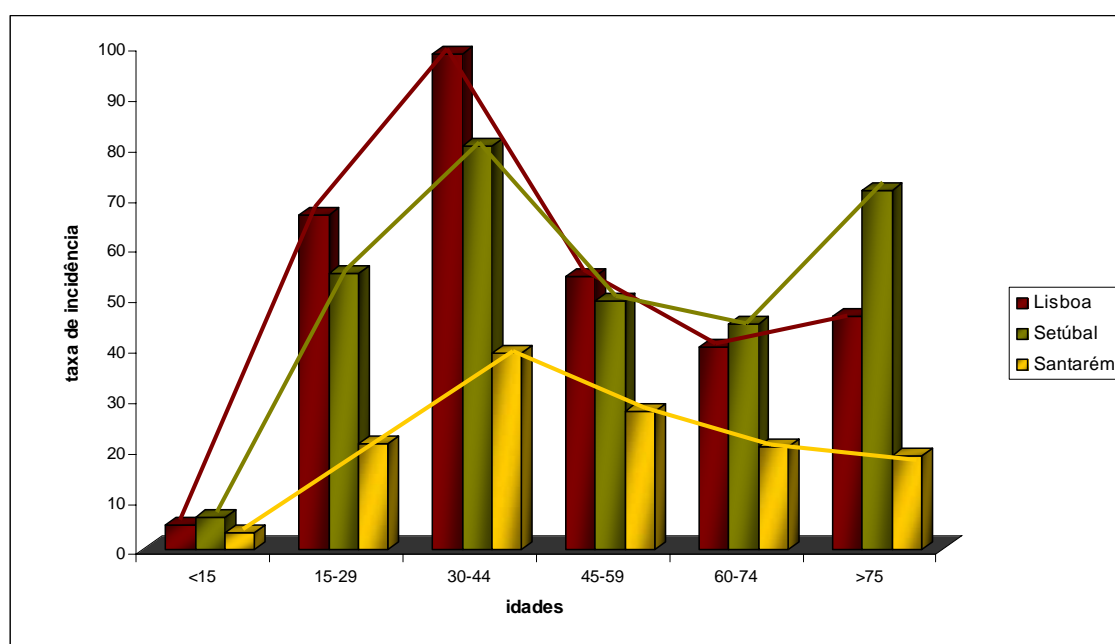


Figura 19 – Taxa de incidência (/100.000 habitantes) por grupo etário e distrito de residência

4.2.1.3. Caracterização demográfica dos casos de tuberculose observados

Para caracterizar os 1758 doentes de tuberculose, foram utilizadas todas as variáveis demográficas que constam dos formulários de notificação do SVIG-TB, e/ou das DDO e/ou do VigLab-Tuberculose, a saber: sexo, idade, naturalidade, duração da estadia em Portugal, actividade profissional no âmbito da saúde, e freguesia, concelho e distrito de residência, tal como consta da tabela 16.

Tabela 16 – Distribuição das características demográficas (n=1758)

Variável	Categoria	n	%
Sexo Desc=0	Masculino	1184	67,3
	Feminino	574	32,7
	Total	1758	100,0
Idade Desc=3	<15 anos	26	1,5
	15-34 anos	650	37,0
	35-64 anos	829	47,2
	≥65 anos	250	14,2
	Total	1755	100,0
Naturalidade Desc=31	Nascido em Portugal	1298	75,2
	Nascido fora de Portugal	429	24,8
	Total	1727	100,0
Duração da estadia em Portugal* Desc=304	<1 ano	7	5,6
	1-5 anos	42	33,6
	5-10 anos	14	11,2
	>10 anos	62	49,6
	Total	125	100,0
Distrito de residência Desc=0	Lisboa	1230	70,0
	Setúbal	422	24,0
	Santarém	106	6,0
	Total	1758	100,0
Actividade profissional no âmbito da saúde Desc=711	Prestadores de cuidados de saúde**	46	4,4
	Não-prestadores de cuidados de saúde	1001	95,6
	Total	1047	100,0

* Duração da estadia em Portugal - indica há quantos anos doentes não-nascidos em Portugal residem no país.

** Prestadores de cuidados de saúde - todos os profissionais de saúde que, no exercício da sua prática profissional, contactam directamente com doentes (clínicos; enfermeiros; auxiliares de acção médica; farmacêuticos, etc.).

A distribuição por sexo indicou uma razão de 2,1 homem:mulher. A idade média encontrada foi de 42,5 anos [Dp=17,28 anos; mín=<1 ano; máx=100 anos], com uma mediana de 39 anos e uma moda de 30 anos. A idade não apresentou uma distribuição normal (K-S sem correcção de likefors $p<0,001$), evidenciando uma assimetria positiva,

indiciador de que a população é essencialmente jovem. De facto, parecem existir uma distribuição etária trimodal, uma dos 0-14 anos (26 doentes), outra dos 15-59 anos (1396 doentes) e ainda outra dos 60 ou mais anos de idade (333 doentes) (figura 20).

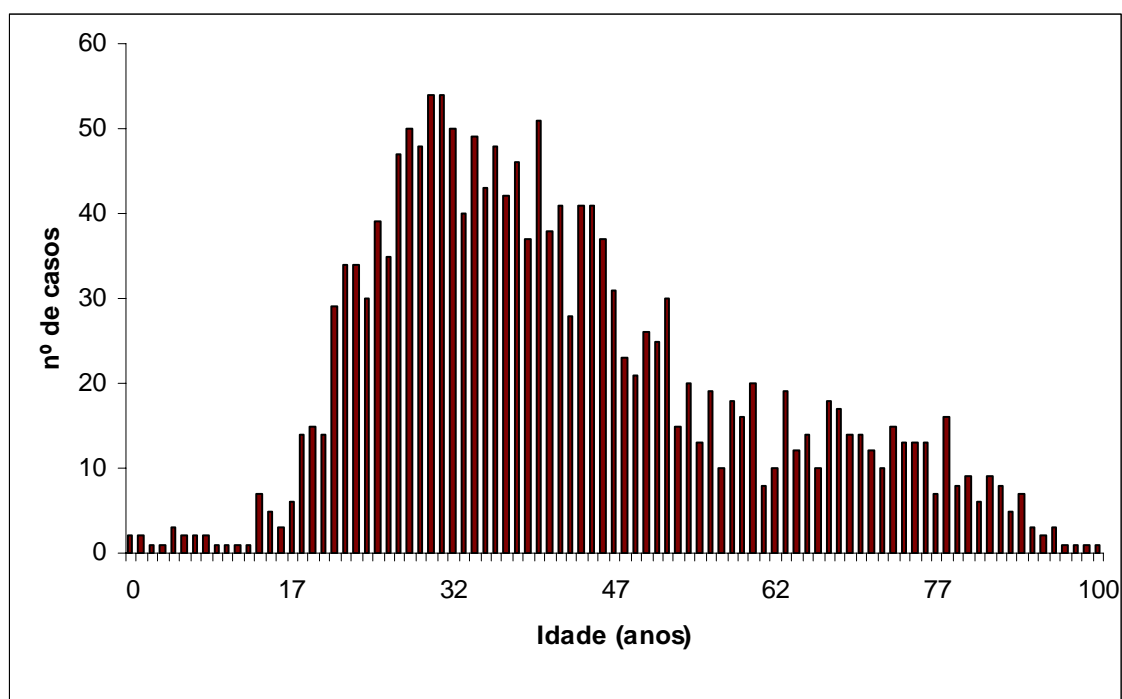


Figura 20 – Distribuição da população em estudo por idade (n=1758)

A população foi essencialmente composta por indivíduos nascidos em Portugal (75,2%). A duração da estadia em Portugal foi conhecida em 29,1% (125/429) dos indivíduos nascidos fora do nosso país, dos quais cerca de 50% residiam em Portugal há mais de 10 anos.

Da informação disponível sobre a actividade profissional relacionada com a saúde, 4,4% (46/1047) dos doentes foram registados como prestadores de cuidados de saúde, de acordo com a definição previamente estabelecida.

A distribuição geográfica da população em estudo indicou que 70% (1230/1758) dos doentes residiam no distrito de Lisboa, 24% (422/1758) no distrito de Setúbal e 6,0% (106/1758) no distrito de Santarém. Foram comparadas as frequências de distribuição das características demográficas pelos três distritos de residência. Observou-se que a proporção de doentes nascidos fora de Portugal é menor no distrito de Santarém ($X^2=20,8$; $p<0,0001$) relativamente aos outros dois distritos (tabela 17). Nenhuma das outras variáveis apresentou diferenças estatisticamente significativas, verificando-se assim uniformidade das características demográficas em estudo relativamente à distribuição geográfica.

Tabela 17 – Proporção de doentes nascidos fora de Portugal por distrito de residência

Variável	Nascidos fora de Portugal	P*
	% (n/N)	
Distrito de Lisboa	26,5 (322/1213)	<0,0001
Distrito de Setúbal	24,5 (100/408)	
Distrito de Santarém	6,6 (7/106)	

* o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

4.2.1.4. Caracterização sócio-comportamental dos casos de tuberculose observados

As variáveis sócio-comportamentais para caracterizar os 1758 doentes em estudo encontram-se na tabela 18.

Tabela 18 – Distribuição das características sócio-comportamentais (N=1758)

Variável	%	n/N
Desempregado há mais de 24 meses Desc=27	14,8	257/1731
Dependência alcoólica* Desc=257	19,1	286/1501
Dependência de drogas endovenosas** Desc=205	18,7	290/1553
Dependência de drogas não- endovenosas** Desc=298	11,0	161/1460
Em reclusão Desc=292	5,0	73/1466
A viver na rua (sem-abrigo) Desc=298	3,6	53/1460
A viver em residência comunitária Desc=303	6,5	95/1455

* Dependência alcoólica do doente, baseada no score de CAGE: Sim, se o doente tiver necessidade de ingerir álcool logo pela manhã ou se preencher pelo menos 2 dos 3 critérios seguintes: 1) sentir a necessidade de deixar o consumo de álcool; 2) sentir-se irritado por receber críticas relativas ao álcool; 3) sentir sentimento de culpa por beber.

** Dependência de drogas endovenosas ou outras: Sim, sempre que haja fenómenos de tolerância e/ou sintomas de privação. Exclui-se o consumo ocasional.

Da informação disponível sobre as características sócio-comportamentais da população em estudo, 14,8% (257/1731) dos doentes estavam desempregados há mais de 24 meses, 19,1% (286/1501) tinham dependência alcoólica e 18,7% (290/1553) eram dependentes de drogas endovenosas. Observou-se ainda que 5% (73/1466) dos doentes

estavam em estabelecimentos prisionais à data de diagnóstico, 3,6% (53/1460) viviam na rua e 6,5% (95/1455) estavam alojados em residências comunitárias.

Foram comparadas as frequências de distribuição das características sócio-comportamentais pelos três distritos de residência em análise. Observou-se que a proporção de doentes reclusos é maior no distrito de Lisboa ($X^2=9,84$; $p=0,007$) relativamente aos outros dois distritos (tabela 19). Nenhuma das outras características sócio-comportamentais apresentou diferenças estatisticamente significativas, verificando-se assim uniformidade destas variáveis relativamente à distribuição geográfica.

Tabela 19 – Proporção de doentes em reclusão por distrito de residência

Variável	Em reclusão % (n/N)	p*
Distrito de Lisboa	6,0 (63/1050)	0,007
Distrito de Setúbal	3,2 (10/312)	
Distrito de Santarém	0,0 (0/104)	

* o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

4.2.1.5. Caracterização clínica dos casos de tuberculose observados

Na tabela 20 indicam-se as variáveis clínicas que foram analisadas, nomeadamente a localização pulmonar ou extrapulmonar da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* e o tipo de caso de doença (caso sem história de tratamento anterior/caso de retratamento), cuja classificação foi feita em função da história de tratamentos antituberculosos anteriores, conforme Circular Normativa n.º 9/DT de 29 de Maio de 2000 da Direcção-Geral da Saúde.

Tabela 20 – Distribuição das características clínicas da população em estudo (n=1758)

Variável	Categoria	n	%
Localização da infecção Desc=27	Pulmonar	1256	72,6
	Extrapulmonar	475	27,4
	Total	1731	100,0
Tratamento antituberculoso anterior* Desc=27	Sim (retratamento)*	227	13,1
	Não (s/ tratamento)*	1504	86,9
	Total	1731	100,0

* Caso de retratamento – doente com tuberculose activa e com história anterior de tratamento por um período superior a 30 dias. Inclui os casos classificados como recidivas, retratamento após interrupção ou abandono, retratamento após insucesso terapêutico e crónico (Circular Normativa n.º 9/DT de 29 de Maio de 2000 da Direcção-Geral da Saúde).

* Caso sem tratamento anterior – doente com tuberculose activa e sem história anterior de tratamento por um período igual ou superior a 30 dias (Circular Normativa n.º 9/DT de 29 de Maio de 2000 da Direcção-Geral da Saúde).

Em 72,6% (1256/1731) dos doentes, a localização da tuberculose foi pulmonar. Dos 475 casos com tuberculose extrapulmonar, a tuberculose mais frequente foi a pleural, com 29,5% (140/475) de casos, seguida da tuberculose linfática extratorácica, com 23,8% (113/475) doentes. Quando comparámos as frequências de distribuição da localização da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* pelos três distritos de residência, observaram-se menos casos de tuberculose pulmonar no distrito de Santarém ($X^2=10,94$; $p=0,004$) (tabela 21).

Tabela 21 – Proporção de doentes com tuberculose pulmonar por distrito de residência

Variável	Tuberculose pulmonar % (n/N)	p*
Distrito de Lisboa	74,1 (899/1213)	0,004
Distrito de Setúbal	71,4 (294/412)	
Distrito de Santarém	59,4 (63/106)	

* o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

De acordo com a definição de caso, estabelecida para efeitos de vigilância na Circular Normativa n.º 9/DT de 29 de Maio de 2000 da Direcção-Geral da Saúde, a classificação de caso de tuberculose foi atribuída a 1731 doentes, dos quais 227 (13,1%) foram classificados como casos de retratamento e 1504 (86,9%) como casos sem história de tratamento antituberculoso anterior da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos casos sem história de tratamento anterior e dos casos de retratamento por distrito de residência ($X^2=5,93$; $p=0,051$) (tabela 22).

Tabela 22 – Proporção de doentes classificados como casos sem história de tratamento antituberculoso anterior por distrito de residência

Variável	Casos sem história de tratamento antituberculoso anterior % (n/N)	p*
Distrito de Lisboa	85,8 (1041/1213)	0,051
Distrito de Setúbal	88,3 (364/412)	
Distrito de Santarém	93,4 (99/106)	

* o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

Foram analisadas todas as morbilidades co-relacionadas com a tuberculose que constavam do SVIG-TB e do VigLab-Tuberculose (tabela 23). Da informação disponível sobre as diferentes patologias relacionadas com a tuberculose, observou-se que a proporção de casos de tuberculose com infecção VIH foi de 30,8% (414/1345), seguida da diabetes *mellitus* com 5,3% (90/1710) do total de casos de declarados.

Tabela 23 – Co-morbilidades da população em estudo (N=1758)

Variável	%	n/N
Infecção VIH Desc=413	30,8	414/1345
Diabetes <i>mellitus</i> Desc=48	5,3	90/1710
Doença hepática Desc=50	1,6	28/1708
Insuficiência renal crónica Desc=51	1,4	24/1707
Neoplasia de outros órgãos Desc=51	1,1	18/1707
Doença pulmonar obstrutiva crónica Desc=50	0,8	14/1708
Sarcoidose Desc=51	0,2	3/1707
Neoplasia do pulmão Desc=51	0,2	3/1707
Linfomas ou doenças mieloproliferativas Desc=51	0,1	2/1707
Silicose Desc=51	0,1	1/1707
Colagenose Desc=51	0,0	0/1707
Outras doenças do interstício Desc=51	0,0	0/1707

Quando comparámos as frequências de distribuição das diferentes patologias associadas à tuberculose pelos três distritos de residência, observaram-se mais casos de doença hepática no distrito de Setúbal ($X^2=53,17$; $p<0,001$) (tabela 24).

Tabela 24 – Proporção de doentes com doença hepática associada por distrito de residência

Variável	Doença hepática associada % (n/N)	p*
Distrito de Lisboa	0,3 (4/1194)	<0,001
Distrito de Setúbal	5,6 (23/409)	
Distrito de Santarém	1,0 (1/105)	

* o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

4.2.2. Correlação entre a incidência observada de tuberculose por concelho de residência e os respectivos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento – estudo ecológico

Na tentativa de se perceber se as elevadas taxas de incidência de tuberculose em 2003 estavam apenas confinadas ao ano sob observação, nomeadamente nos concelhos de Grândola, Lisboa e Mação (figuras 16 e 17), analisou-se a distribuição da incidência ao longo de um período de 5 anos. Na figura 21, apresentam-se as taxas de incidência de tuberculose entre 2001 e 2005 declaradas ao SVIG-TB. De facto, e em particular no concelho de Grândola, observou-se que a incidência de tuberculose foi sempre mais elevada nos dois anos anteriores e nos dois anos posteriores a 2003.

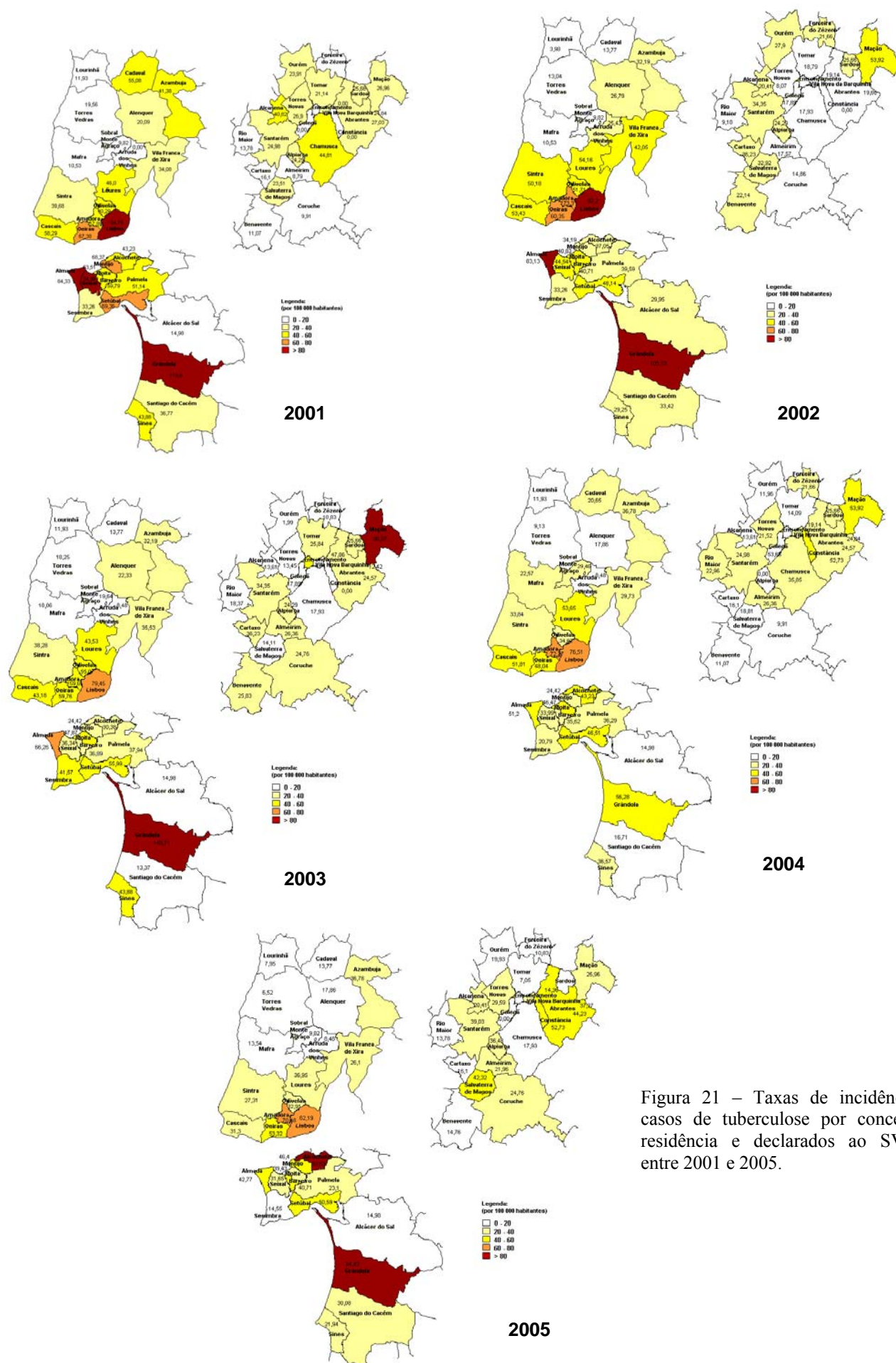


Figura 21 – Taxas de incidência dos casos de tuberculose por concelho de residência e declarados ao SVIG-TB entre 2001 e 2005.

Perante esta constatação, realizou-se um estudo ecológico para analisar a correlação entre as taxas de incidência de tuberculose observada e os respectivos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global em cada concelho de residência e definidos em legenda.

Tabela 25 – Coeficientes de correlação de Pearson entre a taxa de incidência de tuberculose e os índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global por concelho de residência e respectivos valores de p

Índice	R*	P
Estabelecimento prisional central	0,533	<0,001
Estabelecimento prisional regional	0,137	0,350
Estabelecimento prisional central e regional	0,416	0,003
Centro de Diagnóstico Pneumológico	0,400	0,004
Índice de Dependência Total	0,022	0,879
Índice de Dependência de Jovens	0,148	0,311
Índice de Dependência de Idosos	-0,027	0,856
Índice de Envelhecimento	-0,052	0,719
Taxa de incidência de infecção VIH	0,507	<0,001
Índice de Demografia	0,416	0,003
Índice de Saúde e Assistência Social	0,400	0,004
Índice de Educação e Cultura	0,481	<0,001
Índice de Rendimento	0,552	<0,001
Índice de Emprego e Actividade Económica	0,362	0,011
Índice Global de Desenvolvimento Concelho	0,523	<0,001

* coeficiente de correlação de Pearson

Legenda: Os índices demográficos incluem a existência de estabelecimento prisional central/regional no concelho, a existência de pelo menos um centro de diagnóstico pneumológico no concelho, índices de dependência total, de dependência de jovens, de dependência de idosos e o índice de envelhecimento por concelho. Fonte: Núcleo de Tuberculose e Direcção de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas da Saúde da DGS; Instituto Nacional de Estatística

O índice clínico inclui a taxa de incidência da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Fonte: Departamento de Doenças Infecciosas, INSA

O índice global de desenvolvimento concelhio resulta da média aritmética dos seguintes cinco índices parciais ponderados: (Fonte: Fonseca, 2002)

- *Índice de Demografia:* População residente/1000 habitantes no Continente; crescimento demográfico natural/1000 habitantes; crescimento demográfico migratório/1000 habitantes; População residente com 0-14 anos/100 habitantes com 65+ anos; População residente com 15-64 anos/100 habitantes com 0-14 e 65+ anos; Alojamentos clássicos/1000 alojamentos clássicos do Continente.
- *Índice de Saúde e Assistência Social:* Médicos em hospitais, centros de saúde e postos médicos/10000 habitantes; Pessoal de enfermagem em hospitais, centros de saúde e postos médicos/10000 habitantes; Camas de hospitais e centros de saúde/10000 habitantes; Farmácias e postos de medicamentos/10000 Km²; Índice sintético saúde (hospitais, centros de saúde, extensões, postos médicos)/10000 Km²; Doentes saídos de hospitais e centros de saúde com 10-64 anos/100 habitantes com 10-64 anos; Capacidade de equipamentos da Segurança Social para infância e juventude/1000 habitantes com <15 anos; Capacidade equipamentos da Segurança Social para 3.ª idade/1000 habitantes com 65 + anos.
- *Índice de Educação e Cultura:* Índice sintético de educação (escolas de ensino básico e secundário)/10000 Km²; Professores do ensino básico e secundário/10000 habitantes; Alunos do ensino básico e secundário/ 1000 habitantes; Alunos do ensino superior/10000 habitantes; Livros existentes em bibliotecas/100 habitantes; Sessões de espectáculos públicos/10000 habitantes; Espectadores de espectáculos públicos/1000 habitantes; Despesas das Câmaras Municipais em cultura/100 habitantes;
- *Índice de Rendimento:* Rendimento bruto declarado em IRS/agregados passivos de IRS; Remuneração média mensal dos trabalhadores por conta de outrem; Pensões de invalidez, velhice e sobrevivência (activos)/pensionistas activos; Juros de depósitos bancários de particulares/habitantes; Crédito hipotecário concedido a particulares/habitantes; Parque automóvel de ligeiros/1000 habitantes.

Índice de Emprego e Actividade Económica: Pessoal ao serviço nos estabelecimentos/1000 habitantes; agregados passivos de IRS/1000 habitantes; População residente com 15-64 anos/desempregados registados; Quadros superiores e médios/1000 pessoas ao serviço em estabelecimentos; Trabalhadores com habilitação académica superior/10000 trabalhadores dos estabelecimentos; Empresas sediadas/1000 habitantes; Sociedades sediadas constituídas durante o ano/10000 empresas sediadas; Estabelecimentos/10000 habitantes; Volume de negócios declarados em IRC/empresas declarantes; Bancos e seguradoras/100000 habitantes; Pessoal ao serviço nos Bancos/10000 habitantes.

Optou-se por incluir no modelo de regressão linear múltipla somente as variáveis que apresentaram significado estatístico na tabela anterior. Observou-se que a existência de um estabelecimento prisional no concelho de residência aumenta a taxa de incidência de tuberculose em 21 pontos, e que, por cada unidade de taxa de incidência da infecção VIH, a taxa de incidência de tuberculose aumenta meio ponto (tabela 26).

Tabela 26 – Resultados do modelo de regressão linear múltipla aplicado às taxas de incidência de tuberculose por concelho de residência e aos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global respetivos, que na tabela 25 se mostraram individualmente associados à taxa de incidência.

Índices	Coeficiente*		p**
	β	Desvio-padrão	
Estabelecimento prisional (central/regional)	21,355	8,69	0,018
Centro de Diagnóstico Pneumológico	0,79	7,502	0,917
Taxa de incidência de infeção VIH	0,512	0,219	0,024
Índice de Demografia	-0,101	0,276	0,716
Índice de Saúde e Assistência Social	-0,197	0,122	0,113
Índice de Educação e Cultura	0,473	0,284	0,104
Índice de Rendimento	0,53	0,333	0,119
Índice de Emprego e Actividade Económica	-0,331	0,216	0,133

* Variável dependente: taxa de incidência/100.000 habitantes

** nível de significância do parâmetro

Quando se incluíram no mesmo modelo apenas as duas variáveis que apresentaram significado estatístico anteriormente, confirmou-se que a variação da incidência observada de tuberculose é explicada pela variação da distribuição dos estabelecimentos prisionais e pela taxa de incidência da infeção VIH (tabela 27).

Tabela 27 – Resultados do modelo de regressão linear múltipla (usando o procedimento de *stepwise*) aplicado às taxas de incidência de tuberculose por concelho de residência e aos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global, que na tabela 26 se mostraram individualmente associados à taxa de incidência.

Índices	Coeficiente*		p**
	β	Desvio-padrão	
Estabelecimento prisional (central/regional)	25,595	7,532	0,001
Taxa de incidência de infeção VIH	0,547	0,178	0,004

* Variável dependente: taxa de incidência/100.000

** nível de significância do parâmetro

Foi realizado o teste da normalidade dos resíduos destes modelos, através do teste Kolmogorov-Smirnov. O facto de a diferença entre a estimativa da incidência de tuberculose dada pelo modelo anterior e a incidência observada não ter seguido uma distribuição normal ($p=0,001$) levou à opção de se fazer a mesma análise, usando como variável dependente o logaritmo natural das taxas de incidência de tuberculose, em vez da própria taxa.

Os resultados obtidos constam das tabelas 28 e 29, em que o teste da normalidade mostrou que os resíduos dos modelos podem ainda não seguir uma distribuição normal ($p=0,045$), pois o valor de p é significativo.

Tabela 28 – Resultados do modelo de regressão linear múltipla aplicado ao logaritmo natural das taxas de incidência de tuberculose por concelho de residência e aos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global respectivos, que na tabela 25 se mostraram individualmente associados à taxa de incidência.

Índices	Coeficiente*		P**
	β	Desvio-padrão	
Estabelecimento prisional (central/regional)	0,517	0,252	0,047
Centro de Diagnóstico Pneumológico	-0,151	0,218	0,493
Taxa de incidência de infecção VIH	0,018	0,006	0,006
Índice de Demografia	-0,005	0,008	0,500
Índice de Saúde e Assistência Social	-0,004	0,004	0,271
Índice de Educação e Cultura	0,007	0,008	0,423
Índice de Rendimento	0,030	0,010	0,004
Índice de Emprego e Actividade Económica	-0,020	0,006	0,003

* Variável dependente: \ln da taxa de incidência/100.000

** nível de significância do parâmetro

Tabela 29 – Resultados do modelo de regressão linear múltipla (usando o procedimento de *stepwise*) aplicado ao logaritmo natural das taxas de incidência de tuberculose por concelho de residência e aos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global respectivos, que na tabela 28 se mostraram individualmente associados à taxa de incidência.

Índices	Coeficiente*		p**
	β	Desvio-padrão	
Estabelecimento prisional (central/regional)	0,488	0,234	0,042
Taxa de incidência de infecção VIH	0,014	0,006	0,013
Índice de Rendimento	0,024	0,006	<0,001
Índice de Emprego e Actividade Económica	-0,018	0,005	0,001

* Variável dependente: ln da taxa de incidência/100.000

** nível de significância do parâmetro

Os resultados obtidos parecem indicar que o logaritmo da taxa de incidência de tuberculose aumenta 0,5 pontos com a existência de um estabelecimento prisional no concelho, aumenta 0,01 pontos com a incidência da infecção VIH, e aumenta 0,02 pontos por cada unidade do índice de rendimento. Por outro lado, o logaritmo da taxa de incidência de tuberculose diminui 0,02 pontos por cada unidade do índice de emprego e actividade económica no concelho de residência.

4.2.3. DISCUSSÃO

O objectivo geral deste capítulo consistiu na caracterização da situação epidemiológica da tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, usando como fontes de dados os três sistemas de vigilância para a tuberculose existentes em Portugal (SVIG-TB, DDO e VigLab-Tuberculose).

Foram declarados às três fontes referidas 1758 doentes, residentes na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, que desenvolveram tuberculose em 2003. A taxa de

incidência observada neste estudo foi de 50,6/100.000 habitantes (IC95% 48,3-53,1/100.000 habitantes), tendo o distrito de Lisboa maior prevalência, com 56,2 casos por 100.000 habitantes. A incidência observada na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 está de acordo com o que tem sido o perfil da distribuição da tuberculose em Portugal nos últimos anos, isto é, um fenómeno das grandes cidades metropolitanas. De facto, em 2003, e a par do distrito de Lisboa, a taxa de incidência no distrito do Porto foi igualmente elevada com 58,1 casos por 100.000 habitantes (Direcção-Geral da Saúde, 2003).

À semelhança de muitos outros países europeus, verifica-se uma distribuição geográfica assimétrica da tuberculose em Portugal. A distribuição da incidência entre 2003 e 2008 (cf. figura 7) sugere fortemente que a tuberculose em Portugal tem sido, e parece continuar a ser, um fenómeno dos grandes centros urbanos. Nos últimos anos, os grandes centros de Lisboa e Porto têm apresentado taxas de incidência de tuberculose sempre superiores às observadas no país. Os dados mais recentes continuam a confirmar esta realidade. Em 2008, a taxa de incidência de tuberculose foi de 25,3/100.000 habitantes ao nível nacional, sendo os distritos do Porto (36,0/100.000 habitantes) e Viana do Castelo (35,4/100.000 habitantes), seguidos dos distritos de Lisboa (34,0/100.000 habitantes) e Setúbal (30,8/100.000 habitantes), os mais incidentes (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

Esta evidência foi claramente comprovada num estudo que envolveu 20 cidades da Europa Ocidental, incluindo Lisboa (Hayward, Darton, Van-Tam *et al.*, 2003). Apesar das grandes variações entre cidades, e mesmo entre países, a tuberculose está muitas vezes concentrada nas grandes cidades que têm elevadas taxas de infecção VIH, de tuberculose multirresistente, de imigração de países com elevada prevalência, de indivíduos a viver na rua e de sobrelotação populacional. De facto, a heterogeneidade da epidemia da tuberculose na Europa parece marcada pelas diferenças de condições sócio-

económicas e efectividade dos programas de controlo, nomeadamente na detecção rápida dos casos de doença e dos casos de infecção latente, na instituição e supervisão efectivas dos tratamentos, no rastreio de grupos de risco (contactos próximos; imigrantes de áreas muito prevalentes), nas medidas de controlo da transmissão nosocomial e, não menos importante, na vigilância epidemiológica existente (Hayward, Darton, Van-Tam *et al.*, 2003; World Health Organization, 2008a).

Neste estudo, a taxa de incidência de tuberculose foi significativamente mais elevada no grupo etário 30-44 anos, seguido do grupo etário 15-29 anos, no distrito de Lisboa, quando comparada com as taxas observadas nos distritos de Setúbal e de Santarém (tabela 15 e figura 20). Em contrapartida, no distrito de Setúbal, a taxa de incidência no grupo etário acima dos 75 anos foi significativamente mais elevada quando comparada com os outros distritos. Com estes resultados, podemos pensar que existe uma maior dinâmica de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* no distrito de Lisboa, e que a população idosa do distrito de Setúbal foi, no passado, altamente infectada.

De facto, as taxas de incidência de tuberculose nas populações adultas jovens têm sido descritas como característica de países ou regiões com elevada incidência de tuberculose, como é exemplo o distrito de Lisboa, e sugerem um predomínio de infecções recentes nesses países ou regiões. Em contrapartida, quando as taxas de incidência são mais elevadas na população idosa, é indicativo de uma predominância de reactivação endógenas, tal como se observou no distrito de Setúbal (Stead, Lofgren, 1983; World Health Organization and UNAIDS, 2008).

Quando comparada a frequência de distribuição dos doentes com tuberculose por distrito de residência, verificou-se que a proporção de doentes nascidos fora de Portugal foi significativamente maior no distrito de Lisboa ($X^2=20,8$; $p<0,0001$), quando comparada com os outros dois distritos, indicando uma maior concentração de

populações migrantes nos grandes centros urbanos (tabela 17). Igualmente no distrito de Lisboa, observou-se uma proporção de doentes em reclusão ($X^2=9,28$; $p<0,007$) superior à dos outros dois distritos (tabela 19). Uma explicação plausível para este facto é a existência de um grande estabelecimento prisional central e de um hospital prisional no distrito de Lisboa.

Quando comparadas as frequências de distribuição da localização da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* pelos três distritos de residência, observaram-se menos casos de tuberculose pulmonar no distrito de Santarém ($X^2=10,94$; $p=0,004$) (tabela 21). Excluída a influência da infecção VIH como causa mais frequente de tuberculose extrapulmonar (De Cock, Soro, Coulibaly *et al.*, 1992; World Health Organization, 1996; Daley, Small, Schecter *et al.*, 1992), a explicação possível para se observarem mais casos de tuberculose extrapulmonar no distrito de Santarém pode ser, apenas, a motivação de determinadas especialidades médicas para o seu diagnóstico, eventualmente presuntivo.

Quando comparadas as frequências de distribuição das diferentes patologias associadas à tuberculose pelos três distritos de residência, observaram-se mais casos de doença hepática no distrito de Setúbal ($X^2=53,17$; $p<0,001$) (tabela 24). Esta constatação pode dever-se ao facto de a população tuberculosa do distrito de Setúbal ser significativamente mais envelhecida (tabela 15 e figura 20) relativamente à dos outros distritos, aumentando assim a probabilidade de outras patologias associadas.

O facto de neste estudo se ter verificado que as taxas de incidência de tuberculose eram mais elevadas em alguns concelhos de residência, muito particularmente no concelho de Grândola (figura 16 e 17), e de se ter constatado que esta realidade se manteve entre 2001 e 2005 (figura 19) levou-nos a realizar um estudo ecológico, para correlacionar as taxas de incidência de tuberculose observadas em cada concelho de residência e os

respectivos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento global desses mesmos concelhos.

Os resultados obtidos no estudo ecológico indicaram que a variação da taxa de incidência de tuberculose observada em cada concelho de residência é explicada pela variação das distribuições dos estabelecimentos prisionais e pela taxa de incidência da infecção VIH. Verificou-se que a existência de um estabelecimento prisional no concelho de residência do doente aumenta a taxa de incidência de tuberculose em 26 pontos ($\beta=25,595$; $p=0,001$), e que por cada unidade de taxa de incidência da infecção VIH, a taxa de incidência de tuberculose aumenta meio ponto ($\beta=0,547$; $p=0,004$) (tabela 27).

Quando se usou como variável dependente o logaritmo natural da taxa de incidência de tuberculose, os resultados obtidos indicaram que o logaritmo da taxa de incidência de tuberculose aumenta 0,5 pontos com a existência de um estabelecimento prisional no concelho ($\beta=0,488$; $p=0,042$), aumenta 0,01 pontos com a incidência da infecção VIH ($\beta=0,014$; $p=0,013$) e, finalmente, aumenta 0,02 pontos por cada unidade do índice de rendimento ($\beta=0,024$; $p<0,001$) (tabela 29). Por outro lado, o logaritmo natural da taxa de incidência de tuberculose diminui 0,02 pontos por cada unidade do índice de emprego e actividade económica no concelho de residência ($\beta=-0,018$; $p=0,001$), reflectindo o efeito do trabalhador saudável.

Uma vez que se sabe que o registo da residência do doente em reclusão muitas vezes coincide com a morada dos estabelecimentos prisionais onde se encontra, poderíamos interpretar estes resultados com alguma precaução. No entanto, da informação disponível sobre a reclusão, apenas 5,0% (73/1466) dos doentes estavam presos à data de diagnóstico e, destes, somente quatro declararam residir no concelho mais incidente, o concelho de Grândola.

Assim, podemos aceitar que os resultados obtidos neste estudo ecológico evidenciaram a já conhecida importância da tuberculose nos estabelecimentos prisionais. De facto, as prisões têm sido descritas como um dos principais reservatórios e foco de disseminação da tuberculose, quer para a própria comunidade prisional, quer para o exterior. Para além disto, as características da maioria dos reclusos favorecem também a transmissão da tuberculose, ou seja, são adultos jovens, muitos com infecção VIH, toxicodependentes e originários de meios sociais desfavorecidos, em que a prisão é, muitas vezes, a primeira oportunidade de diagnóstico e tratamento. (Greifinger, Keehufus, Grabau, 1992; Schwartz, Singh, Small, 1992; Bur, Golub, Armstrong *et al.*, 2003).

Com uma taxa de incidência de tuberculose nos estabelecimentos prisionais 10-12 vezes superiores à da população em geral (taxa de incidência estimada 250-300/100.000 reclusos) e com 5,2% (6,0% sem história de tratamento anterior e 3,6% em retratamento) dos casos multirresistentes a ocorrerem nas prisões portuguesas, parece ser clara a necessidade de uma vigilância activa e de uma intervenção específica (Direcção-Geral da Saúde, 2009; Covas, Brum, Portugal *et al.*, 1998).

Neste estudo verificou-se igualmente que, por cada unidade de taxa de incidência infecção VIH, a taxa de incidência de tuberculose aumenta meio ponto em cada concelho de residência, confirmando-se assim, a comprovada relação entre a tuberculose e a infecção VIH.

De facto, é hoje claro que a infecção pelo VIH é o maior factor de risco conhecido de progressão da tuberculose-infecção para doença clínica. Esta realidade é particularmente importante no nosso país, uma vez que a co-infecção Tuberculose/VIH tem destacado Portugal dos outros países europeus (Corbett, Watt, Walker *et al.*, 2003; Hayward, Darton, Van-Tam *et al.*, 2003; World Health Organization, 2008a). Actualmente,

Portugal apresenta a maior proporção do binómio Tuberculose/VIH de toda a Europa, situando-se nos 14,2%, ou seja, dos 2916 casos de tuberculose notificados em 2008, 413 eram doentes com infecção pelo VIH associada (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

Predominantemente circunscrita às áreas metropolitanas de Lisboa e Porto (80,0%) (Direcção-Geral da Saúde, 2009), não podemos ignorar que as duas infecções estão concentradas nos mesmos grupos de risco, podendo levar a um aumento dramático de co-infecção neste grupos populacionais. São todos estes factos que evidenciam a necessidade urgente de se definirem áreas estratégicas de intervenção comuns para combater estas duas patologias (ECDC, 2008; World Health Organization and UNAIDS, 2008).

Não se verificou qualquer relação entre a variação da taxa de incidência de tuberculose e a existência de um Centro de Diagnóstico Pneumológico por concelho de residência ($\beta=-0,790$; $p=0,917$), sugerindo que o diagnóstico da tuberculose está presente em todo o sistema de saúde e não apenas confinada a determinadas especialidades médicas.

4.3. Caracterização do Padrão de Susceptibilidade aos Antituberculosos de 1.^a linha na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Optou-se por transcrever aqui os objectivos explicitados no ponto 2 do capítulo 1, para que seja mais fácil a apresentação e compreensão dos resultados obtidos.

Assim, com o objectivo geral de descrever o padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a linha na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, os objectivos específicos desta secção do estudo foram os seguintes:

1. Descrever o padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a linha dos indivíduos com tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 3.1);
2. Identificar associações entre o padrão de sensibilidade simultânea à isoniazida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB) e estreptomicina (SM) e as características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos indivíduos, na região e no período em estudo (resultados no ponto 3.2);
3. Identificar associações entre o padrão de monorresistência à estreptomicina (SM) e as características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos indivíduos, na região e no período em estudo (resultados no ponto 3.3);
4. Identificar associações entre o padrão de multirresistência (MR) e as características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos indivíduos, na região e no período em estudo (resultados no ponto 3.4);
5. Identificar associações entre o padrão extensivamente resistente (XDR) e as características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos indivíduos, na região e no período em estudo (resultados no ponto 3.5).

4.3.1. Estudo do padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a linha

O resultado do teste de susceptibilidade aos antituberculosos (TSA) de 1.^a linha foi conhecido em 52,5% (923/1758) do total de doentes com tuberculose diagnosticada em 2003, residentes na Região de Lisboa e Vale do Tejo, e declarados ao SVIG-TB, e/ou às DDO e/ou ao VigLab-Tuberculose (figura 22).

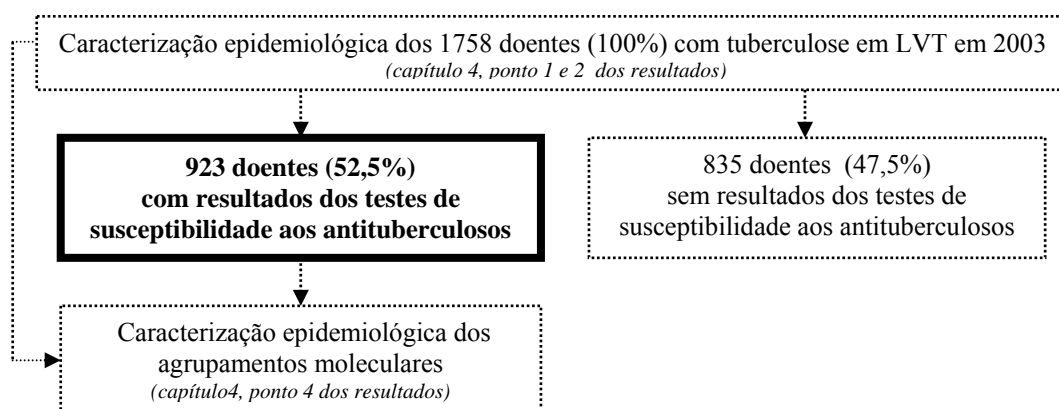


Figura 22 – Diagrama dos doentes com cultura positiva e elegíveis para o estudo do padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a linha na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

4.3.1.1. Comparação das características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos doentes com e sem resultado do teste de susceptibilidade aos antituberculosos (TSA)

Foi feita a comparação entre os 923 doentes com resultados do TSA e os 835 doentes sem resultados do TSA para a infecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis*

relativamente a todas as variáveis demográficas, sócio-comportamentais e clínicas em estudo.

Verificou-se que os doentes com TSA diferem significativamente dos doentes sem TSA, constatando-se assim que o pedido de TSA não parece ter sido independente das variáveis descritas na tabela 30.

As diferenças encontradas demonstraram que os doentes com TSA eram maioritariamente do sexo masculino, tinham uma distribuição etária diferente, eram dependentes de álcool, de drogas endovenosas e não-endovenosas, estavam em reclusão ou viviam na rua, e eram doentes com história de tratamento antituberculoso anterior. Acrescente-se que foram realizados menos TSA no distrito de Santarém e nos doentes com neoplasias de outros órgãos.

Tabela 30 – Características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas com significado estatístico dos doentes com e sem resultado do teste de susceptibilidade aos antituberculosos (TSA)

Variável	Categoria	Doentes com TSA % (n=923)	Doentes sem TSA % (n=835)	P*
Sexo	Masculino	55,6 (n=658)	44,4 (n=526)	<0,001
	Feminino	46,2 (n=265)	53,8 (n=309)	
Grupo etário	<15	15,4 (n=4)	84,6 (n=22)	<0,001
	15-34	60,3 (n=392)	39,7 (n=258)	
	35-64	51,4 (n=426)	48,6 (n=403)	
	65+	40,0 (n=100)	60,0 (n=150)	
Distrito de Residência	Lisboa	53,6 (n=659)	46,4 (n=571)	<0,001
	Setúbal	55,9 (n=236)	44,1 (n=186)	
	Santarém	26,4 (n=28)	73,6 (n=78)	
Dependência alcoólica	Sim	65,7 (n=188)	34,3 (n=98)	<0,001
	Não	48,0 (n=583)	52,0 (n=632)	
Dependência de drogas endovenosas	Sim	60,7 (n=176)	39,3 (n=114)	0,001
	Não	49,4 (n=624)	50,6 (n=639)	
Dependência de drogas não-endovenosas	Sim	58,4 (n=94)	41,6 (n=67)	0,040
	Não	49,8 (n=647)	50,2 (n=652)	
Em reclusão	Sim	78,1 (n=57)	21,9 (n=16)	<0,001
	Não	49,5 (n=690)	50,5 (n=703)	
A viver na rua/sem-abrigo	Sim	66,0 (n=35)	34,0 (n=18)	0,022
	Não	50,0 (n=704)	50,0 (n=703)	
Tratamento antituberculoso anterior	Sim (retratamento)	61,2 (n=139)	38,8 (n=88)	0,002
	Não (s/ tratamento)	50,3 (n=757)	49,7 (n=747)	
Neoplasia de outros órgãos	Sim	22,2 (n=4)	77,8 (n=14)	0,014
	Não	51,4 (n=868)	48,6 (n=821)	

* o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

4.3.1.2. Antibiotipo e padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a linha

Foi analisado o antibiotipo para os cinco fármacos de 1.^a linha dos 923 doentes com resultados do TSA para a infecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Das 32 (2⁵) combinações possíveis, foram encontrados 22 perfis de sensibilidade e de resistência diferentes. A frequência de doentes por antibiotipo encontra-se na tabela 31.

Tabela 31 – Distribuição dos doentes por perfil de sensibilidade e resistência para os cinco fármacos de 1.^a linha

Perfil de susceptibilidade aos antituberculosos*					Nº de doentes (%)
Isoniazida (INH)	Rifampicina (RIF)	Etambutol (EMB)	Estreptomicina (SM)	Pirazinamida (PZA)	
S	S	S	S	S	618 (67,0%)
S	S	S	S	D	131 (14,2%)
S	S	S	R	S	54 (5,9%)
R	S	S	R	S	25 (2,7%)
R	R	R	R	R	20 (2,2%)
R	R	S	R	R	17 (1,8%)
R	S	S	S	S	12 (1,3%)
S	S	S	R	D	8 (0,9%)
R	R	S	R	S	7 (0,8%)
R	S	S	S	D	6 (0,7%)
S	R	S	S	S	5 (0,5%)
R	R	S	S	R	5 (0,5%)
S	S	S	S	R	3 (0,3%)
R	R	R	R	D	2 (0,2%)
S	S	R	S	S	2 (0,2%)
R	S	S	R	D	2 (0,2%)
R	R	R	R	S	1 (0,1%)
S	S	S	R	R	1 (0,1%)
R	R	R	S	S	1 (0,1%)
R	R	R	S	R	1 (0,1%)
R	R	S	R	D	1 (0,1%)
R	S	R	R	D	1 (0,1%)
Total					923 (100%)

* S=sensível; R=resistente; D=desconhecido

Da análise do antibiótipo, verificou-se que dos 923 doentes analisados para os cinco fármacos de 1.^a linha, 67,0% (618/923) apresentaram sensibilidade simultânea aos cinco fármacos, 8,2% (76/923) apresentaram pelo menos uma resistência e que 2,2% (20/923) dos doentes foram resistentes a todos os fármacos de 1.^a linha, conforme salientado a cor na tabela 31.

Dos 923 doentes com resultados do teste de susceptibilidade aos antibióticos, 83,6% (772/923) foram testados em simultâneo para os cinco fármacos de 1.^a linha, isto é, houve 151 doentes que não fizeram o estudo de susceptibilidade para a pirazinamida ou não se conheceu o seu resultado. Observou-se sensibilidade simultânea aos 5 fármacos de 1.^a linha em 80,1% (618/772) dos doentes testados (tabela 32).

Por outro lado, quando se analisaram os doentes com teste de susceptibilidade para os 4 antibióticos de 1.^a linha mais analisados, 81,5% (752/923) apresentaram sensibilidade simultânea à isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina (tabela 32).

Verificou-se ainda monorresistência à estreptomicina em 5,9% dos 923 casos testados. A monorresistência aos outros quatro fármacos de 1.^a linha foi menos frequente: isoniazida 1,3%, rifampicina 0,5%, etambutol 0,2% e pirazinamida 0,3% (tabela 32).

Dos 923 doentes testados em simultâneo para a isoniazida e rifampicina, 6,0% eram multirresistentes (MR). Foi possível conhecer os resultados dos testes de susceptibilidade de 2.^a linha em 46 dos 55 doentes multirresistentes, dos quais 45,7% foram classificados como casos de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) (tabela 32).

Tabela 32 – Padrão de susceptibilidade aos antituberculosos de 1.^a e 2.^a linhas

Sensível simultaneamente aos 5 fármacos de 1. ^a linha	80,1%	(618/772)
Sensível simultaneamente aos 4 fármacos de 1. ^a linha	81,5%	(752/923)
Monorresistência		
INH	1,3%	(12/923)
RIF	0,5%	(5/923)
EMB	0,2%	(2/923)
SM	5,9%	(54/923)
PZA	0,3%	(3/923)
Multirresistência (MR)	6,0%	(55/923)
Extensivamente resistentes (XDR)	45,7%	(21/46)

Nos pontos seguintes, apresenta-se a análise detalhada dos padrões de sensibilidade simultânea aos quatro fármacos de 1.^a linha, de monorresistência à estreptomicina, de multirresistência e do padrão de tuberculose extensivamente resistente.

4.3.2. Padrão de sensibilidade simultânea à isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina

Dos 923 doentes testados, 81,5% (752/923) foram sensíveis em simultâneo para a isoniazida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB) e estreptomicina (SM).

A distribuição do padrão de sensibilidade aos quatro fármacos de 1.^a linha por características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas constam das tabelas 33, 34 e 35 respectivamente.

A distribuição por sexo dos 752 doentes indicou uma razão de 2,5 homem:mulher. A idade média encontrada foi de 40,8 anos [Dp=16,25 anos; mín=< 1 ano; máx=94 anos], com uma mediana de 38 anos e uma moda de 28 anos.

Na análise univariada, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para nenhuma das características demográficas em estudo (tabela 33). Observou-se que os jovens com idade inferior a 35 anos tinham 1,2 vezes menos probabilidade de serem sensíveis aos quatro fármacos de 1.^a linha do que os doentes com 65 ou mais anos ($p=0,578$). No entanto, e apesar de se verificar uma ligeira tendência da sensibilidade aos quatro fármacos de 1.^a linha aumentar com a idade, esta não se revelou estatisticamente significativa ($p=0,534$). Embora sem significado estatístico, observou-se igualmente que os doentes nascidos em Portugal têm 1,2 vezes mais probabilidade de serem sensíveis aos quatro fármacos de 1.^a linha do que os que nasceram fora de Portugal ($p=0,254$), e que os doentes não prestadores de cuidados de saúde têm 2,4 vezes mais probabilidade de serem sensíveis aos quatro fármacos de 1.^a linha do que os prestadores de cuidados de saúde ($p=0,088$).

Tabela 33 – Características demográficas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM *versus* os doentes sem sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	Análise univariada		
			OR	IC 95%	P*
Sexo	Masculino	535 (81,3%)	0,962	0,665-1,391	0,837
	Feminino	217 (81,9%)	1		
Grupo etário	<35	319 (80,6%)	0,849	0,476-1,513	0,578
	35-64	349 (81,9%)	0,928	0,521-1,653	0,801
	65+	83 (83,0%)	1		
Naturalidade	Nascido em Portugal	549 (82,4%)	1,244	0,855-1,812	0,254
	Nascido fora de Portugal	181 (79,0%)	1		
Duração da estadia em Portugal	< 10 anos	23 (67,6%)	0,767	0,283-2,077	0,601
	≥ 10 anos	30 (73,2%)	1		
Distrito de Residência	Lisboa	537 (81,5%)	1	0,677-1,453	0,965
	Setúbal	192 (81,4%)	0,991		
	Santarém	23 (82,1%)	1,045		
Actividade profissional no âmbito da saúde	Prestadores de cuidados de saúde	13 (68,4%)	1	0,880-6,445	0,088
	Não-prestadores de cuidados de saúde	423 (83,8%)	2,381		

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

Quanto à análise das características sócio-comportamentais, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para nenhuma das características em estudo, quando comparadas com as respectivas classes de referência (tabela 34).

Tabela 34 – Características sócio-comportamentais e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM *versus* os doentes sem sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	Análise univariada		
			OR	IC 95%	P*
Desempregado há mais de 24 meses	Sim	118 (85,5%)	1,396	0,840-2,318	0,198
	Não	613 (80,9%)	1		
Dependência alcoólica	Sim	155 (82,4%)	0,949	0,615-1,465	0,813
	Não	485 (83,2%)	1		
Dependência de drogas endovenosas	Sim	141 (80,1%)	0,862	0,564-1,317	0,492
	Não	514 (82,4%)	1		
Dependência de drogas não-endovenosas	Sim	81 (86,2%)	1,361	0,733-2,528	0,329
	Não	531 (82,1%)	1		
Em reclusão	Sim	45 (78,9%)	0,766	0,393-1,492	0,433
	Não	573 (83,0%)	1		
A viver na rua/sem-abrigo	Sim	29 (82,9%)	0,993	0,403-2,445	0,988
	Não	584 (83,0%)	1		
A viver em residência comunitária	Sim	43 (82,7%)	0,982	0,466-2,070	0,963
	Não	569 (82,9%)	1		

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

Em relação às características clínicas (tabela 35), não foram encontradas diferenças significativas para as patologias co-relacionadas com a tuberculose. No entanto, verificou-se que os casos de retratamento têm 2,3 vezes menos probabilidade de serem sensíveis aos quatro fármacos de 1.^a linha do que os casos sem história de tratamento

anterior para a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* ($p < 0,001$), e a diferença foi estatisticamente significativa.

Tabela 35 – Características clínicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM *versus* os doentes sem sensibilidade simultânea à INH, RIF, EMB e SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	Análise univariada		
			OR	IC 95%	P*
Local da infecção	Pulmonar	667 (81,7%)	1		
	Extrapulmonar	64 (80,0%)	0,894	0,502-1,589	0,702
Tratamento antituberculoso anterior	Sim (retratamento)	96 (69,1%)	0,429	0,285-0,645	<0,001
	Não (s/ tratamento)	635 (83,9%)	1		
Infecção VIH	Sim	182 (77,8%)	0,733	0,501-1,074	0,111
	Não	439 (82,7%)	1		
Diabetes <i>mellitus</i>	Sim	36 (73,5%)	0,604	0,313-1,168	0,134
	Não	678 (82,1%)	1		
Insuficiência renal crónica	Sim	6 (75,0%)	0,671	0,134-3,357	0,628
	Não	706 (81,7%)	1		
Doença hepática	Sim	14 (82,4%)	1,048	0,298-3,691	0,942
	Não	699 (81,7%)	1		
Doença pulmonar obstrutiva crónica	Sim	6 (75,0%)	0,670	0,134-3,353	0,626
	Não	707 (81,7%)	1		
Neoplasia do pulmão	Sim	1 (100,0%)	a)		
	Não	711 (81,6%)			
Neoplasia de outros órgãos	Sim	2 (50,0%)	0,223	0,031-1,592	0,134
	Não	710 (81,8%)	1		

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

a) não foi possível estimar a OR

No modelo final da análise multivariada confirmou-se que a probabilidade de ser sensível aos quatro fármacos é 2,6 vezes menor nos casos de retratamento do que nos casos sem história de tratamento antituberculoso anterior (OR 0,384; IC95% 0,174-0,848; $p=0,018$).

4.3.3. Padrão de monorresistência à estreptomicina

Dos doentes testados, 5,9% (54/923) eram monorresistentes à estreptomicina (SM).

A distribuição por sexo dos doentes monorresistentes à estreptomicina indicou uma razão de 2,6 homem:mulher. A idade média encontrada foi de 38,3 anos [Dp= 13,8 anos; mín= 18 anos; máx=74 anos], com uma mediana de 34 anos e uma moda de 25 anos.

A distribuição do padrão de monorresistência à estreptomicina por características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas constam das tabelas 36, 37 e 38, respectivamente. Não foram encontradas diferenças significativas para nenhuma das características em estudo, quando comparadas com as respectivas classes de referência.

No entanto, observou-se que, dos 229 doentes testados e que nasceram fora do nosso país, 8,3% (19/229) eram monorresistentes à estreptomicina, dos quais quatro residiam em Portugal há mais de 10 anos. A proporção de monorresistência à estreptomicina para os doentes que nasceram em Portugal foi de 5,0% (33/666). Os doentes nascidos em Portugal tiveram menos probabilidade de serem monorresistentes à estreptomicina, mas a diferença encontrada não foi estatisticamente significativa ($p=0,578$) (tabela 36).

Dos 19 prestadores de cuidados de saúde testados para os quatro fármacos de 1.^a linha, 10,5% (2/19) eram monorresistentes à estreptomicina. Observou-se que os prestadores de saúde têm o dobro da probabilidade de serem monorresistentes à estreptomicina, mas sem significado estatístico ($p=0,406$).

A proporção de monorresistência à estreptomicina por distritos foi de 5,9% (39/659) para o distrito de Lisboa, 5,5% (13/236) para o distrito de Setúbal, e de 7,1% (2/28) para o distrito de Santarém. Os doentes residentes no distrito de Santarém tiveram 1,2 vezes mais probabilidade de serem monorresistentes à estreptomicina do que os não-residentes, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,763$) (tabela 36).

Tabela 36 – Características demográficas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com monorresistência à SM *versus* os doentes sem monorresistência à SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	Análise univariada		
			OR	IC 95%	P*
Sexo	Masculino	39 (5,9%)	1,056	0,572-1,951	0,861
	Feminino	15 (5,7%)	1		
Grupo etário	<35	28 (7,1%)	1,842	0,631-5,380	0,264
	35-64	22 (5,2%)	1,313	0,442-3,899	0,624
	65+	4 (4,0%)	1		
Naturalidade	Nascido em Portugal	33 (5,0%)	0,578	0,322-1,039	0,578
	Nascido fora de Portugal	19 (8,3%)	1		
Duração da estadia em Portugal	< 10 anos	3 (8,8%)	0,900	0,187-4,341	0,896
	≥ 10 anos	4 (9,8%)	1		
Distrito de Residência	Lisboa	39 (5,9%)	1		
	Setúbal	13 (5,5%)	0,936	0,490-1,786	0,841
	Santarém	2 (7,1%)	1,255	0,287-5,494	0,763
Actividade profissional no âmbito da saúde	Prestadores de cuidados de saúde	2 (10,5%)	1		
	Não-prestadores de cuidados de saúde	29 (5,7%)	0,527	0,116-2,390	0,406

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

Da informação disponível sobre as características sócio-comportamentais (tabela 37), observou-se, para todas as variáveis em estudo, que a probabilidade de os doentes serem monorresistentes à estreptomicina era menor quando comparada com a respectiva classe de referência, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas (tabela 37).

Tabela 37 – Características sócio-comportamentais e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com monorresistência à SM *versus* os doentes sem monorresistência à SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	OR	Análise univariada IC 95%	P*
Desempregado há mais de 24 meses	Sim	4 (2,9%)	0,433	0,154-1,220	0,113
	Não	48 (6,3%)	1		
Dependência alcoólica	Sim	11 (5,9%)	0,959	0,478-1,925	0,907
	Não	36 (6,2%)	1		
Dependência de drogas endovenosas	Sim	7 (4,0%)	0,575	0,254-1,304	0,186
	Não	42 (6,7%)	1		
Dependência de drogas não-endovenosas	Sim	5 (5,3%)	0,835	0,321-2,172	0,712
	Não	41 (6,3%)	1		
Em reclusão	Sim	3 (5,3%)	0,839	0,252-2,794	0,774
	Não	43 (6,3%)	1		
A viver na rua/sem-abrigo	Sim	1 (2,9%)	0,434	0,058-3,244	0,416
	Não	44 (6,3%)	1		
A viver em residência comunitária	Sim	2 (3,8%)	0,574	0,135-2,436	0,451
	Não	44 (6,4%)	1		

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

A proporção de monorresistência à estreptomicina dos doentes com tuberculose pulmonar foi de 6,1% (50/816), de 6,5% (9/139) nos doentes classificados como casos de retratamento, e de 5,7% (43/757) nos classificados como casos sem história de tratamento anterior para a infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para nenhuma das características clínicas em estudo, conforme consta da tabela 38.

Tabela 38 – Características clínicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes com monorresistência à SM *versus* os doentes sem monorresistência à SM da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	OR	Análise univariada IC 95%	P*
Local da infecção	Pulmonar	50 (6,1%)	1		
	Extrapulmonar	2 (2,5%)	0,403	0,096-1,688	0,213
Tratamento antituberculoso anterior	Sim (retratamento)	9 (6,5%)	1,159	0,551-2,435	0,698
	Não (s/ tratamento)	43 (5,7%)	1		
Infecção VIH	Sim	13 (5,6%)	0,964	0,494-1,878	0,913
	Não	31 (5,8%)	1		
Diabetes <i>mellitus</i>	Sim	5 (10,2%)	1,892	0,716-5,000	0,198
	Não	46 (5,6%)	1		
Doença hepática	Sim	1 (5,9%)	0,990	0,129-7,617	0,992
	Não	50 (5,8%)	1		

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

4.3.4. Padrão de multirresistência

Dos 923 doentes testados em simultâneo para a isoniazida e rifampicina, 6,0% (55/923) eram multirresistentes (MR).

A distribuição do padrão de multirresistência por características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas constam das tabelas 39, 40 e 41, respectivamente.

A distribuição por sexo dos doentes multirresistentes indicou uma razão de 2,9 homem:mulher. A idade média encontrada foi de 36,9 anos [Dp= 10,9 anos; mín= 12 anos; máx=77 anos], com uma mediana de 34 anos e uma moda de 27 anos.

A proporção de multirresistência por grupo etário foi de 7,1% (28/396) para o grupo etário <35 anos, de 6,1% (26/426) para o grupo etário 35-64 anos e de 1,0% (1/100) para o grupo etário ≥65 anos (tabela 22). Na análise univariada, verificou-se que os doentes com idade inferior a 35 anos têm 7,5 vezes mais probabilidade de serem multirresistentes do que os doentes com 65 ou mais anos, e a diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,049$) (tabela 39).

Dos 229 doentes testados em simultâneo para a isoniazida e rifampicina e que nasceram fora do nosso país, 4,8% (11/229) eram multirresistentes, dos quais três residiam em Portugal há mais de 10 anos. A proporção de multirresistência para os doentes que nasceram em Portugal foi de 6,2% (41/666). No entanto, observou-se que os doentes nascidos fora de Portugal têm 1,3 vezes menos probabilidade de serem multirresistentes do que os nascidos no nosso país, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,452$) (tabela 39).

Dos prestadores de cuidados de saúde estudados, 21,1% (4/19) eram multirresistentes. Na análise univariada, observou-se que os prestadores de cuidados de saúde tinham 7,7

vezes mais probabilidade de serem multirresistentes do que os não-prestadores de cuidados de saúde, e a diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,001$) (tabela 39).

A proporção de multirresistência por distritos foi de 6,8% (45/659) para o distrito de Lisboa, 3,8% (9/236) para o distrito de Setúbal e de 3,6% (1/28) para o distrito de Santarém (tabela 39). Apesar da proporção de multirresistência no distrito de Lisboa ser o dobro da dos outros dois distritos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas de proporção de multirresistência por distritos ($X^2=3,11$; $p=0,211$).

Quando analisada a relação entre a multirresistência e a taxa de incidência da tuberculose por concelho, pareceu existir evidência de que o risco de multirresistência está positivamente correlacionado com a taxa de incidência por concelhos no distrito de Lisboa ($R=0,582$; $p=0,017$). No conjunto dos três distritos, não se manteve esta associação.

Tabela 39 – Características demográficas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes multirresistentes *versus* os doentes não multirresistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	OR	Análise univariada IC 95%	P*
Sexo	Masculino	41 (6,2%)	1,191	0,638-2,224	0,582
	Feminino	14 (5,3%)	1		
Grupo etário	<35	28 (7,1%)	7,533	1,012-56,048	0,049
	35-64	26 (6,1%)	6,435	0,863-47,997	0,069
	65+	1 (1,0%)	1		
Naturalidade	Nascido em Portugal	41 (6,2%)	1	0,388-1,523	0,452
	Nascido fora de Portugal	11 (4,8%)	0,769		
Duração da estadia em Portugal	< 10 anos	3 (8,8%)	1,226	0,231-6,506	0,811
	≥ 10 anos	3 (7,3%)	1		
Distrito de Residência	Lisboa	45 (6,8%)	1	0,260-1,124	0,100
	Setúbal	9 (3,8%)	0,541		
	Santarém	1 (3,6%)	0,505		
Actividade profissional no âmbito da saúde	Prestadores de cuidados de saúde	4 (21,1%)	7,655	2,296-25,524	0,001
	Não-prestadores de cuidados de saúde	17 (3,4%)	1		

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

Da informação disponível sobre as características sócio-comportamentais, verificou-se que a proporção de doentes multirresistentes dependentes de drogas endovenosas foi de 10,7% (19/178), e a de doentes em reclusão à data de diagnóstico foi de 14,0% (8/57). O risco de multirresistência foi 3 vezes superior nos doentes dependentes de drogas

endovenosas e 4 vezes superior nos doentes em reclusão, quando comparados com as respectivas classes de referência ($p=0,001$) (tabela 40).

Tabela 40 – Características sócio-comportamentais e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes multirresistentes *versus* os doentes não multirresistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	OR	Análise univariada IC 95%	P*
Desempregado há mais de 24 meses	Sim	12 (8,7%)	1,710	0,873-3,349	0,118
	Não	40 (5,3%)	1		
Dependência alcoólica	Sim	8 (4,3%)	0,952	0,424-2,140	0,906
	Não	26 (4,5%)	1		
Dependência de drogas endovenosas	Sim	19 (10,7%)	3,025	1,616-5,664	0,001
	Não	24 (3,8%)	1		
Dependência de drogas não-endovenosas	Sim	4 (4,3%)	1,132	0,391-3,283	0,819
	Não	31 (4,8%)	1		
Em reclusão	Sim	8 (14,0%)	4,009	1,730-9,292	0,001
	Não	27 (3,9%)	1		
A viver na rua/sem-abrigo	Sim	2 (5,7%)	1,316	0,302-5,734	0,715
	Não	31 (4,4%)	1		
A viver em residência comunitária	Sim	3 (5,8%)	1,387	0,408-4,715	0,600
	Não	29 (4,2%)	1		

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

A proporção de multirresistência dos doentes com tuberculose pulmonar foi de 5,8% (47/816), de 15,1% (21/139) nos doentes classificados como casos de retratamento e de 4,1% (31/757) nos classificados como casos novos de infecção pelo complexo

Mycobacterium tuberculosis. Observou-se que os doentes em retratamento tinham 4 vezes mais probabilidade de serem multirresistentes do que os doentes sem história de tratamento anterior de tuberculose ($p < 0,001$) (tabela 41).

A proporção de multirresistência nos doentes com co-infecção VIH foi de 9,4% (22/234), e o risco de multirresistência foi 2,4 vezes superior quando comparado com os doentes seronegativos ($p = 0,005$) (tabela 41).

A proporção de multirresistência foi de 8,2% (4/49) nos doentes com diabetes *mellitus*, mas, apesar de o risco ser 1,5 vezes superior, quando comparado com os não-diabéticos, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,425$) (tabela 41).

Tabela 41 – Características clínicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes multirresistentes *versus* os doentes não-multirresistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	Análise univariada		
			OR	IC 95%	P*
Local da infecção	Pulmonar	47 (5,8%)	1		
	Extrapulmonar	5 (6,3%)	1,091	0,421-2,826	0,858
Tratamento antituberculoso anterior	Sim (retratamento)	21 (15,1%)	4,168	2,317-7,497	<0,001
	Não (s/ tratamento)	31 (4,1%)	1		
Infecção VIH	Sim	22 (9,4%)	2,401	1,302-4,429	0,005
	Não	22 (4,1%)	1		
Diabetes <i>mellitus</i>	Sim	4 (8,2%)	1,543	0,531-4,479	0,425
	Não	45 (5,4%)	1		
Doença hepática	Sim	1 (5,9%)	1,052	0,137-8,101	0,961
	Não	48 (5,6%)	1		

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

Em resumo, a partir da análise univariada podemos concluir que a probabilidade de ser multirresistente aumenta nos doentes com idade inferior a 35 anos relativamente aos doentes com mais de 65 anos (OR 7,533; IC95% 1,012-56,048), nos prestadores de cuidados de saúde (OR 7,655; IC95% 2,296-25,524), nos dependentes de drogas endovenosas (OR 3,025; IC95% 1,616-5,664), nos reclusos (OR 4,009; IC95% 1,730-9,292), nos doentes classificados como casos de retratamento (OR 4,168; IC95% 2,317-7,497) e nos infectados pelo VIH (OR 2,401; IC95% 1,302-4,429) (tabela 42).

O modelo final, utilizado na análise multivariada, incluiu cinco das variáveis com significado estatístico observado na análise bivariada. Foi excluída a variável “em reclusão”, dada a elevada percentagem de não-respostas. De facto, a existência de muita informação omissa obrigou a que o modelo final incluísse apenas 41,6% (384/923) dos registos em análise (tabela 42).

Assim, e depois de controlado o efeito das outras variáveis, observou-se na análise multivariada que a multirresistência está simultaneamente associada aos prestadores de cuidados de saúde (OR 12,339; IC95% 2,400-63,429) e aos indivíduos com história de tratamento antituberculoso anterior (OR 15,985; IC95% 4,376-58,390) (tabela 42).

Tabela 42 – Análise multivariada: modelo final, risco relativo estimado e respectivos IC 95%

Variável	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR não ajustado	IC 95%	P*	OR ajustado	IC 95%	p**
Idade <35 anos	7,533	1,012-56,048	0,049			
Prestadores de cuidados de saúde	7,655	2,296-25,524	0,001	12,339	2,400-63,429	0,003
Dependentes de drogas endovenosas	3,025	1,616-5,664	0,001			
Casos de retratamento	4,168	2,317-7,497	<0,001	15,985	4,376-58,390	<0,001
Com infecção VIH	2,401	1,302-4,429	0,005			

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

**p = refere-se ao teste de significância do parâmetro na regressão logística

4.3.5. Padrão de resistência extensiva

Foi possível conhecer o perfil de susceptibilidade aos fármacos de 2.^a linha em 46 dos 55 doentes multirresistentes. Observou-se que 45,7% (21/46) dos casos multirresistentes testados eram extensivamente resistentes (XDR).

A distribuição do padrão XDR por características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas constam das tabelas 43, 44 e 45, respectivamente.

A distribuição por sexo dos doentes XDR-TB indicou uma razão de 9,5 homem:mulher. A idade média encontrada foi de 37,4 anos [Dp=10,8 anos; mín=12 anos; máx=77 anos], com uma mediana de 36 anos e uma moda de 27 anos.

Dos doentes do sexo masculino testados, 52,8% (19/36) são XDR-TB. A probabilidade de serem XDR-TB foi 4,5 vezes superior nos homens do que nas mulheres, mas a

diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,081$) (tabela 43). Igualmente, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em relação à naturalidade ($p=0,986$), distrito de residência ($p=0,769$) ou área de actividade profissional ($p=0,999$), quando comparados com as respectivas classes de referência (tabela 43).

Tabela 43 – Características demográficas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes extensivamente resistentes *versus* os doentes não extensivamente resistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	OR	Análise univariada IC 95%	P*
Sexo	Masculino	19 (52,8)	4,471	0,832-24,035	0,081
	Feminino	2 (20,0)	1		
Grupo etário	<35	9 (39,1)	1,70	0,53-5,47	0,376
	≥35	12 (54,5)	1		
Naturalidade	Nascido em Portugal	15 (44,1)	0,987	0,225-4,330	0,986
	Nascido fora de Portugal	3 (50,0)	1		
Duração da estadia em Portugal	< 10 anos	2 (66,7)	a)		
	≥ 10 anos	1 (33,3)			
Distrito de Residência	Lisboa	17 (43,6)	1	0,232-7,234	0,769
	Setúbal	3 (50,0)	1,296		
	Santarém	1 (100,0)	-		
Actividade profissional no âmbito da saúde	Prestadores de cuidados de saúde	3 (100,0)	a)		
	Não prestadores de cuidados de saúde	16 (38,5)			

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

a) não foi possível estimar a OR

Da informação disponível sobre as características sócio-comportamentais, observou-se que o risco de XDR-TB foi menor para os desempregados há mais de 24 meses e para os doentes que viviam em residências comunitárias, quando comparadas com as respectivas classes de referência, mas as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas (tabela 44).

Na análise bivariada das restantes variáveis, verificou-se que a probabilidade dos doentes serem XDR-TB foi sempre superior, quando comparada com as respectivas classes de referência, mas a única que revelou significado estatístico foi a dependência alcoólica. De facto, a probabilidade de os doentes com dependência alcoólica serem XDR foi 6,7 vezes superior do que os doentes não alcoólicos ($p=0,049$) (tabela 44).

Tabela 44 – Características sócio-comportamentais e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes extensivamente resistentes *versus* os doentes não extensivamente resistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	OR	Análise univariada IC 95%	P*
Desempregado há mais de 24 meses	Sim	3 (27,3)	0,375	0,084-1,676	0,199
	Não	16 (50,0)	1		
Dependência alcoólica	Sim	5 (71,4)	6,667	1,008-44,097	0,049
	Não	6 (27,3)	1		
Dependência de drogas endovenosas	Sim	7 (46,7)	1,312	0,339-5,076	0,694
	Não	8 (40,0)	1		
Dependência de drogas não-endovenosas	Sim	2 (50,0)	1,364	0,166-11,233	0,773
	Não	11 (42,3)	1		
Em reclusão	Sim	3 (50,0)	1,300	0,215-7,866	0,775
	Não	10 (43,5)	1		
A viver na rua/sem-abrigo	Sim	2 (100,0)	a)		
	Não	10 (38,5)			
A viver em residência comunitária	Sim	1 (33,3)	0,833	0,666-10,553	0,888
	Não	9 (37,5)	1		

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

a) não foi possível estimar a OR

A proporção de XDR-TB nos doentes com tuberculose pulmonar foi de 42,5% (17/40) e de 66,7% (2/3) nos doentes com tuberculose extrapulmonar. Observou-se que os doentes com tuberculose extrapulmonar tinham 2,7 vezes mais probabilidade de serem XDR-TB do que os doentes pulmonares, mas a diferença não foi significativa ($p=0,432$) (tabela 45).

A proporção de XDR-TB nos doentes classificados como casos de retratamento foi de 55,0% (11/20); nos classificados como casos sem história de tratamento anterior da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* foi de 34,8% (8/23). Observou-se que os doentes em retratamento tinham 2,3 vezes mais probabilidade de serem XDR-TB do que os casos sem história de tratamento anterior, mas a diferença não teve expressão estatística ($p=0,186$) (tabela 45).

A proporção de XDR-TB nos doentes com co-infecção VIH foi de 47,1% (8/17), mas apesar de o risco de XDR-TB ter sido 1,4 vezes superior, quando comparado com os doentes seronegativos, a diferença também não foi estatisticamente significativa ($p=0,626$) (tabela 45).

Tabela 45 – Características clínicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes extensivamente resistentes *versus* os doentes não extensivamente resistentes da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	OR	Análise univariada IC 95%	P*
Local da infecção	Pulmonar	17 (42,5)	1		
	Extrapulmonar	2 (66,7)	2,706	0,226-32,343	0,432
Tratamento antituberculoso anterior	Sim (retratamento)	11 (55,0)	2,292	0,670-7,839	0,186
	Não (s/ tratamento)	8 (34,8)	1		
Infecção VIH	Sim	8 (47,1)	1,397	0,364-5,353	0,626
	Não	7 (38,9)	1		

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

O modelo final utilizado na análise multivariada incluiu as variáveis que garantiram um maior número de casos no modelo. Depois de controlado o efeito das outras variáveis, a análise multivariada indicou que a dependência alcoólica (OR 14.937, 95%CI 1,030-216,562; $p=0,048$) foi o único factor associado a um risco acrescido de XDR-TB.

4.3.6. DISCUSSÃO

Conforme apresentado na figura 22, o resultado do teste de susceptibilidade aos antituberculosos (TSA) de 1.ª linha foi conhecido em 52,5% (923/1758) do total de doentes com tuberculose diagnosticada em 2003, residentes na Região de Lisboa e Vale do Tejo, e declarados ao SVIG-TB, e/ou às DDO e/ou ao VigLab-Tuberculose.

Não foi possível saber se o TSA não foi realizado, ou se o seu resultado não foi introduzido nas bases de dados dos sistemas de vigilância acima mencionados. Em todo o caso, e segundo o Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, a percentagem de cobertura de TSA em 2003 era de cerca de 50,0%, o que está de acordo com a observada neste estudo. Dados de 2008 indicam que a percentagem de cobertura de TSA dos casos de tuberculose declarados ao SVIG-TB foi de 83,0% (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

Existem razões laboratoriais que impossibilitam a realização de TSA, como sejam a não-obtenção de cultura bacteriana por inibição de crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*, a sua contaminação por má descontaminação da amostra clínica, ou, muito simplesmente, por simples acidente laboratorial.

Mas, das muitas razões que podem estar subjacentes à não realização do TSA, salienta-se a prática clínica. De facto, o clínico tende a pedir o exame cultural e eventual TSA

com base num critério presuntivo, por exemplo, em doentes considerados de risco acrescido, tal como parece indicar o exposto na tabela 30.

As diferenças encontradas neste estudo, entre os doentes com e sem resultado do TSA, demonstraram que os doentes com TSA eram maioritariamente do sexo masculino, jovens adultos (grupo 15-34 anos), dependentes de álcool, de drogas endovenosas e não-endovenosas, estavam em reclusão ou viviam na rua, e eram doentes com história de tratamento antituberculoso anterior. Observou-se, ainda, que foram realizados menos TSA no distrito de Santarém e nos doentes com neoplasias de outros órgãos (tabela 30).

De facto, os doentes entre os 15 e 64 anos realizaram mais TSA, particularmente os doentes entre os 15-34 anos, sugerindo que houve suspeição clínica de resistências nos grupos mais jovens relativamente aos outros grupos etários. Por outro lado, a realização de menos TSA no distrito de Santarém também indicia questões de prática clínica, por exemplo, uma menor suspeição de resistências neste distrito do que nos outros dois distritos, ou uma menor acessibilidade aos laboratórios para realização de TSA ou, mais simplesmente, por falta de zelo do clínico. Em qualquer das circunstâncias, estamos perante um erro sistemático de procedimento, introduzindo-se um viés de selecção.

O facto de os doentes com TSA diferirem significativamente dos doentes sem TSA (tabela 5) limita a extrapolação dos resultados sobre o padrão de susceptibilidade aos antituberculosos para o universo dos 1758 doentes com tuberculose observados na Região de Lisboa e Vale do Tejo, em 2003. No entanto, e tendo em conta que a notificação dos resultados do TSA incidiu sobre indivíduos com risco acrescido de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, podemos aceitar que os resultados obtidos constituem o pior cenário sobre o padrão de susceptibilidade aos antituberculosos na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

Neste estudo, foi possível conhecer 22 perfis de susceptibilidade diferentes. Da análise do antibiótipo, verificou-se que 80,1% (617/772) dos doentes com TSA para os cinco fármacos de 1.^a linha apresentaram sensibilidade simultânea a esses fármacos, o que indica que houve 20,0% de doentes com pelo menos uma resistência. Observaram-se resistências a todos os cinco fármacos de 1.^a linha em 2,2% dos doentes estudados. É hoje claro que a análise dos antibiótipos se reveste da maior importância, quer para monitorizar a frequência dos perfis de susceptibilidade aos antituberculosos, quer para identificar alterações nesses mesmos perfis ao longo do tempo (World Health Organization and UNAIDS, 2008; World Health Organization, 2008a).

Quando se analisou o padrão de sensibilidade simultânea aos fármacos isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina, a distribuição por sexo dos 752 doentes indicou uma razão de 2,5 homem:mulher. A idade média encontrada, de 40,8 anos [Dp=16,25 anos; mín=< 1 ano; máx=94 anos], com uma mediana de 38 anos e uma moda de 28 anos, foi semelhante à distribuição observada nos 1758 doentes residentes em Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

No modelo final da análise multivariada, confirmou-se que a probabilidade de ser sensível aos quatro fármacos de 1.^a linha foi 2,6 vezes menor nos casos de retratamento do que nos casos sem história de tratamento anterior (OR 0,384; IC95% 0,174-0,848; p=0,018). Este facto comprova o risco acrescido de os casos em retratamento apresentarem alguma resistência, o que evidencia a importância das resistências adquiridas, ou secundárias, durante tratamentos anteriores.

Quando se analisou o padrão de monorresistência à estreptomicina, a idade média encontrada foi de 38,3 anos [Dp= 13,8 anos; mín= 18 anos; máx=74 anos], com uma mediana de 34 anos e uma moda de 25 anos. Tendo em conta que a estreptomicina é um antibiótico de largo espectro, usado para muitas outras patologias, era de esperar que se

observassem resistências numa população mais envelhecida. O facto de neste estudo se ter encontrado monorresistência à estreptomicina na população jovem adulta pode sugerir que se trata de doentes infectados com uma estirpe de *Mycobacterium tuberculosis* resistente em circulação na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

A proporção de monorresistência à estreptomicina dos doentes classificados como casos em retratamento (monorresistência adquirida) foi de 6,5% (9/139) e de 5,7% (43/757) nos classificados como casos sem história de tratamento antituberculosos anterior para a infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* (monorresistência primária), mas não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,698$). O facto de não se ter verificado qualquer associação entre a frequência de casos em retratamento e de casos sem história de tratamento anterior reforça a hipótese de estarmos perante uma estirpe de *Mycobacterium tuberculosis* endémica nesta região em estudo.

Na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, observaram-se 6,0% (55/923) de casos de tuberculose multirresistente em 2003. Com 1,9% de casos multirresistentes em Portugal entre 2000 e 2006, e de 5,9% no período 2000-2001, segundo o sistema VigLab-Tuberculose, a proporção de multirresistência nesta região de saúde tem sido sempre superior à média nacional (Direcção-Geral da Saúde, 2007; Furtado, Brum, 2003). Constituindo 2,0% do total de casos de tuberculose em Portugal em 2008, a tuberculose multirresistente parece continuar circunscrita às áreas metropolitanas do Porto e, principalmente, de Lisboa, sendo que 66,0% dos casos prevalentes de tuberculose multirresistentes são residentes na Região de Lisboa e Vale do Tejo (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

Na análise univariada sobre as características demográficas verificou-se que os doentes com idade inferior a 35 anos tinham 7,5 vezes mais probabilidade de serem multirresistentes do que os doentes com 65 ou mais anos, e essa diferença foi

estatisticamente significativa ($p=0,049$). O facto de a multirresistência se observar nos doentes jovens indica que se trata de infecções exógenas e não de reactivações, podendo estar-se perante casos de tuberculose multirresistente primária (World Health Organization, 2008a; Grant, Gothard, Thwaites, 2008).

Da informação disponível sobre as características sócio-comportamentais, verificou-se que o risco de multirresistência foi três vezes superior nos doentes dependentes de drogas endovenosas, e quatro vezes superior nos doentes em reclusão, quando comparados com as respectivas classes de referência ($p=0,001$). O risco acrescido de multirresistência, observado nos doentes toxicodependentes e nos reclusos, pode explicar-se pelo próprio estilo de vida destes doentes, e reforça a hipótese anterior de a tuberculose multirresistente nesta região em estudo poder estar associada a uma população mais jovem.

Dos prestadores de cuidados de saúde analisados, 21,1% (4/19) eram multirresistentes. Na análise univariada, observou-se que os prestadores de cuidados de saúde tinham 7,7 vezes mais probabilidade de serem multirresistentes do que os não-prestadores de cuidados de saúde; a diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,001$). Igualmente na análise univariada, observou-se que os doentes em retratamento tinham quatro vezes mais probabilidade de serem multirresistentes do que os doentes sem história de tratamento anterior de tuberculose ($p<0,001$). Depois de controlado o efeito das outras variáveis, observou-se na análise multivariada que a tuberculose multirresistente estava simultaneamente associada aos indivíduos com história de tratamento antituberculoso anterior (OR 15,985; IC95% 4,376-58,390) e aos prestadores de cuidados de saúde (OR 12,339; IC95% 2,400-63,429) (tabela 42).

O risco acrescido de os casos em retratamento apresentarem, quer qualquer resistência, quer multirresistência, evidencia a importância das resistências adquiridas, durante

tratamentos anteriores. Tem sido descrito que o aparecimento de resistências adquiridas pode dever-se a tratamento anterior inadequado por erro de prescrição, a tratamento anterior incompleto por não-adesão à terapêutica apropriada, ao desconhecimento de resistências prévias, ao prolongamento injustificado de tratamentos, e ainda à má percepção de situações clínicas que podem levar à redução dos níveis séricos dos antibióticos, como sejam a má absorção ou interacção medicamentosa, a infecção pelo VIH ou outras patologias. Muitos outros trabalhos têm confirmado estas observações, o que sugere veementemente a necessidade de reforçar a qualidade dos regimes terapêuticos, que vão desde a prescrição, à adesão, até à qualidade dos antibióticos, sem nunca esquecer de assegurar a continuidade do tratamento até à cura (World Health Organization, 2008a; Grant, Gothard, Thwaites, 2008; European Centre for Disease Prevention and Control; 2008; Direcção-Geral da Saúde, 2008).

Os profissionais de saúde são um importante grupo profissional com um risco elevado de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e, conseqüentemente, de tuberculose-doença. O risco acrescido de multirresistência nos prestadores de saúde sugere a pressão antibiótica do meio em que trabalham e realça as deficientes medidas de controlo da infecção, que vão desde as medidas administrativas (desenvolvimento de sistemas de vigilância da infecção; acessibilidade das normas de cuidados e procedimentos), às condições de engenharia dos locais de saúde (fluxos de ar; pressão negativa; corredores sanitários), e até às medidas de protecção individual (uso de máscaras, viseiras). Dos muitos factores que contribuíram para a transmissão nosocomial, destacam-se: 1) atraso no diagnóstico dos casos de tuberculose; 2) instituição de precauções ambientais tardias e/ou inadequadas; 3) lapso no isolamento dos doentes e nas precauções de indução da tosse; 4) falta de protecção respiratória individual (CDC, 2005).

De facto, a transmissão da tuberculose multirresistente na prática clínica hospitalar ou ambulatória tem sido largamente documentada (Kenyon, Ridzon, Luskin-Hawk *et al.*,

1997; Diel, Seidler, Nienhaus *et al.*, 2005; Joshi, Reingold, Menzies *et al.*, 2006). No nosso país não é excepção, ao exigir a implementação de medidas de vigilância e controlo urgentes e rigorosas (Portugal, Covas, Brum *et al.*, 1999; Costeira e Pina, 2007).

Se é hoje evidente a importância da transmissão da tuberculose em geral, e da tuberculose multirresistente em particular, a emergência da tuberculose extensivamente resistente tornou-a uma prioridade.

No nosso país, têm sido realizados alguns estudos retrospectivos de base hospitalar, que indicam proporções de tuberculose extensivamente resistente que variam entre 2,9% e 52,3% (Maltez, Cachado, Martins *et al.*, 2008; Vilariça, Gomes e Pina, 2008). Em Dezembro de 2008, foram notificados 74 casos prevalentes de tuberculose multirresistente ao PNT da DGS, 34,0% dos quais eram casos extensivamente resistentes (Direcção-Geral da Saúde, 2009).

Neste estudo, foi possível conhecer o perfil de susceptibilidade aos fármacos de 2.^a linha em 46 dos 55 doentes multirresistentes notificados em 2003 na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Observou-se que 45,7% (21/46) dos doentes multirresistentes testados eram casos de tuberculose extensivamente resistentes. Na análise multivariada identificou-se a dependência alcoólica (OR 14.937, 95%CI 1,030-216,562; $p=0,048$) como o único factor associado a um risco acrescido de tuberculose extensivamente resistente, o que provavelmente pode apenas dever-se à falta de informação. A dimensão dos intervalos de confiança revela o reduzido número de doentes em estudo e sustenta a necessária cautela na interpretação destes resultados. No entanto, o facto de se ter verificado que a tuberculose extensivamente resistente não estava associada a casos em retratamento, quando comparados com os casos sem história de tratamento antituberculoso anterior, permite que se pense na hipótese de as estirpes de

Mycobacterium tuberculosis extensivamente resistentes serem já endémicas na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, e não propriamente, ou somente, dependentes da pouca qualidade dos regimes terapêuticos num passado recente.

Contudo, e apesar da pouca precisão dos números, neste e noutros estudos, os investigadores são claros ao afirmar que têm sido as insuficiências na luta contra a tuberculose, nomeadamente no que respeita ao diagnóstico precoce e preciso das resistências, bem como à implementação de regimes terapêuticos eficazes e adequadamente supervisionados, os principais responsáveis pelo aparecimento da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente, que exigem uma intervenção estratégica global e coordenada (Raviglione, 2008; Madariaga, Lalloo, Swindells, 2008; Shah, Pratt, Armstrong *et al.*, 2008; Direcção-Geral da Saúde, 2008b; Direcção-Geral da Saúde, 2008c).

4.4. Caracterização Epidemiológica dos Agrupamentos Moleculares da Infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* observados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Conforme foi explicitado nas secções anteriores, optou-se por transcrever aqui os objectivos explicitados no ponto 1.2, apenas para que seja mais fácil a apresentação e compreensão dos resultados obtidos.

Assim, e com o objectivo geral de caracterizar os agrupamentos moleculares da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*, pela identificação dos factores demográficos, sócio-comportamentais, clínicos e microbiológicos associados e da correlação da incidência de tuberculose por concelho com a frequência dos agrupamentos moleculares observados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, os objectivos específicos deste parte do estudo foram os seguintes:

1. Caracterizar a amostra de doentes elegíveis para o estudo, através da comparação das características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas entre os doentes que realizaram e não realizaram a caracterização molecular, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.4.1);
2. Analisar a diversidade molecular das estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas, utilizando a técnica de MIRU-VNTR (resultados no ponto 4.4.2);
3. Identificar associações entre os agrupamentos moleculares e as características demográficas dos indivíduos com tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.4.3);

4. Identificar associações entre os agrupamentos moleculares e as características sócio-comportamentais dos indivíduos com tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.4.4);
5. Identificar associações entre os agrupamentos moleculares e as características clínicas e microbiológicas dos indivíduos com tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.4.5);
6. Estimar a taxa de agrupamento molecular da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* nos indivíduos com tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.4.6);
7. Descrever os maiores agrupamentos moleculares (i.e os agrupamentos moleculares situados no percentil 90 da distribuição percentilar) das estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* isoladas dos indivíduos com tuberculose, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.4.7);
8. Analisar a correlação entre a incidência observada de tuberculose por concelho de residência e a frequência dos agrupamentos moleculares, na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.4.8);
9. Analisar a correlação entre a incidência observada de tuberculose por concelho de residência e a frequência dos maiores agrupamentos moleculares (i.e. com mais de 8 doentes por agrupamento), na região e no período em estudo (resultados no ponto 4.4.8).

4.4.1. Caracterização da amostra de doentes elegíveis para o estudo

Para o estudo de caracterização epidemiológica dos agrupamentos moleculares, partiu-se dos 923 doentes que tinham realizado o teste de susceptibilidade aos antituberculosos, e que constituíam 52,5% (923/1758) do total de doentes residentes na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003. Destes 923 doentes, foi possível realizar a caracterização molecular em 57,0% dos casos. Assim, a amostra para o estudo dos agrupamentos moleculares é constituída por 526 doentes e representa 29,9% (526/1758) da população em estudo. O diagrama seguinte (figura 23) resume os resultados descritos.

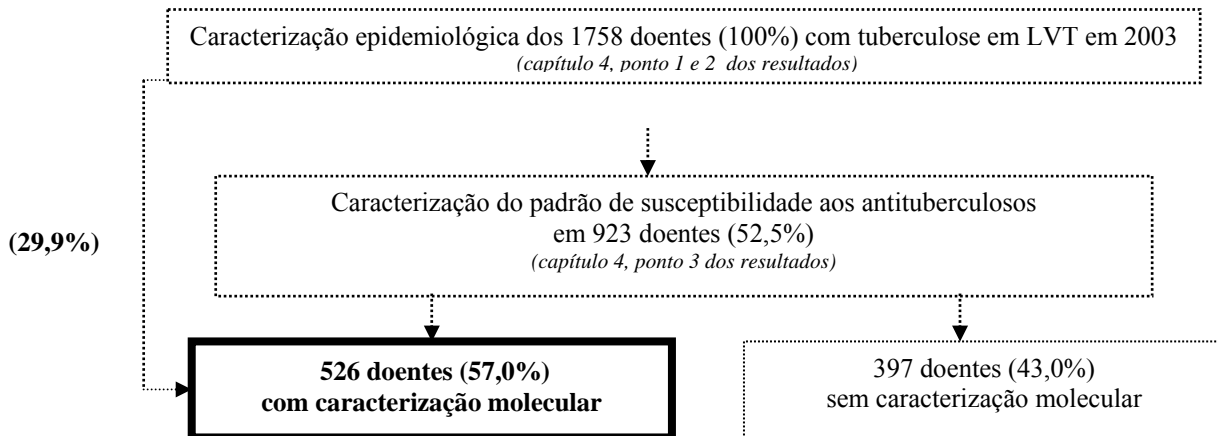


Figura 23 – Diagrama dos doentes para o estudo de caracterização epidemiológica dos agrupamentos moleculares na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

4.4.1.1. Comparação das características demográficas, sócio-comportamentais e clínicas dos doentes com e sem caracterização molecular

A comparação, relativa a todas as variáveis demográficas, sócio-comportamentais e clínicas em estudo entre os 526 doentes que realizaram a caracterização molecular pela técnica MIRU/VNTR e os 397 doentes sem caracterização molecular revelou diferenças com significado estatístico para as variáveis distrito de residência e localização da tuberculose (tabela 46), para além das já identificadas no ponto 4.3, tabela 30. Assim, a frequência de realização da caracterização molecular foi significativamente maior nos doentes residentes em Lisboa do que relativamente aos doentes residentes nos outros dois distritos em apreciação.

Tabela 46 – Características demográficas com significado estatístico dos doentes com e sem caracterização molecular

Variável	Categoria	Doentes com MIRU/VNTR % (n=526)	Doentes sem MIRU/VNTR % (n=397)	p*
Distrito de Residência	Lisboa	64,8 (n=427)	35,2 (n=232)	<0,001
	Setúbal	36,9 (n=87)	63,1 (n=149)	
	Santarém	42,9 (n=12)	57,1 (n=16)	

*p= refere-se ao teste de homogeneidade de qui-quadrado

4.4.2. Caracterização molecular das estirpes de *Mycobacterium tuberculosis*

Definiu-se que temos um agrupamento molecular sempre que existam duas ou mais estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, isoladas de diferentes doentes, que apresentem o mesmo padrão de MIRU-VNTR, *i.e.*, que apresentam o mesmo n.º de repetições em cada uma de doze unidades repetitivas do genoma bacteriano.

Foi possível realizar a caracterização molecular por MIRU-VNTR em 57,0% (526/923) dos isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Dos 526 doentes caracterizados, 70,3% (370/526) integraram 85 agrupamentos moleculares, cujo número de doentes por agrupamento molecular variou entre 2 e 25 pessoas. Em 84,7% (72/85) dos agrupamentos observaram-se menos de 6 pessoas, e houve 37 (43,5%) agrupamentos com apenas 2 doentes por agrupamento (figura 24).

Através da análise do dendograma (figura 25), é clara a predominância de dois grandes agrupamentos moleculares, com 23 e 25 doentes em cada agrupamento.

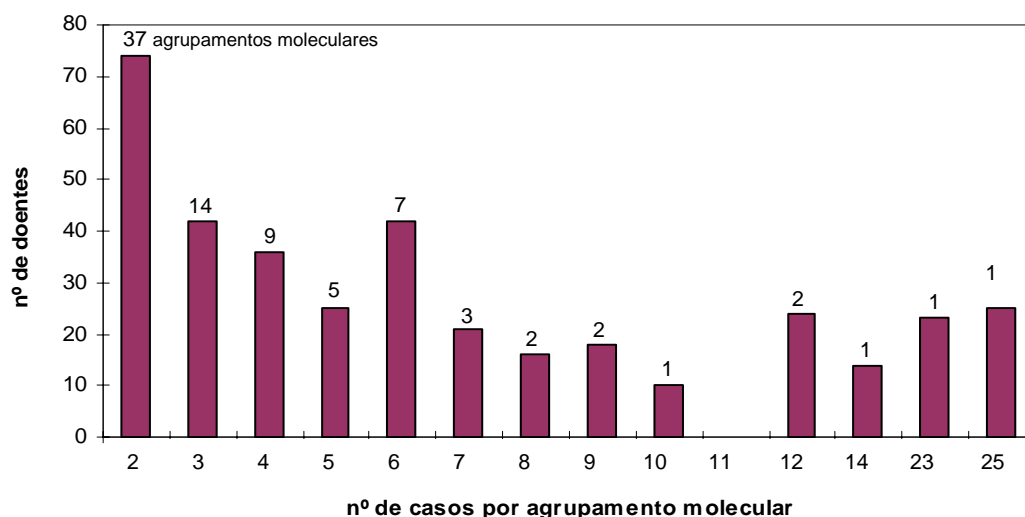


Figura 24 – Número de doentes por tamanho de agrupamento molecular

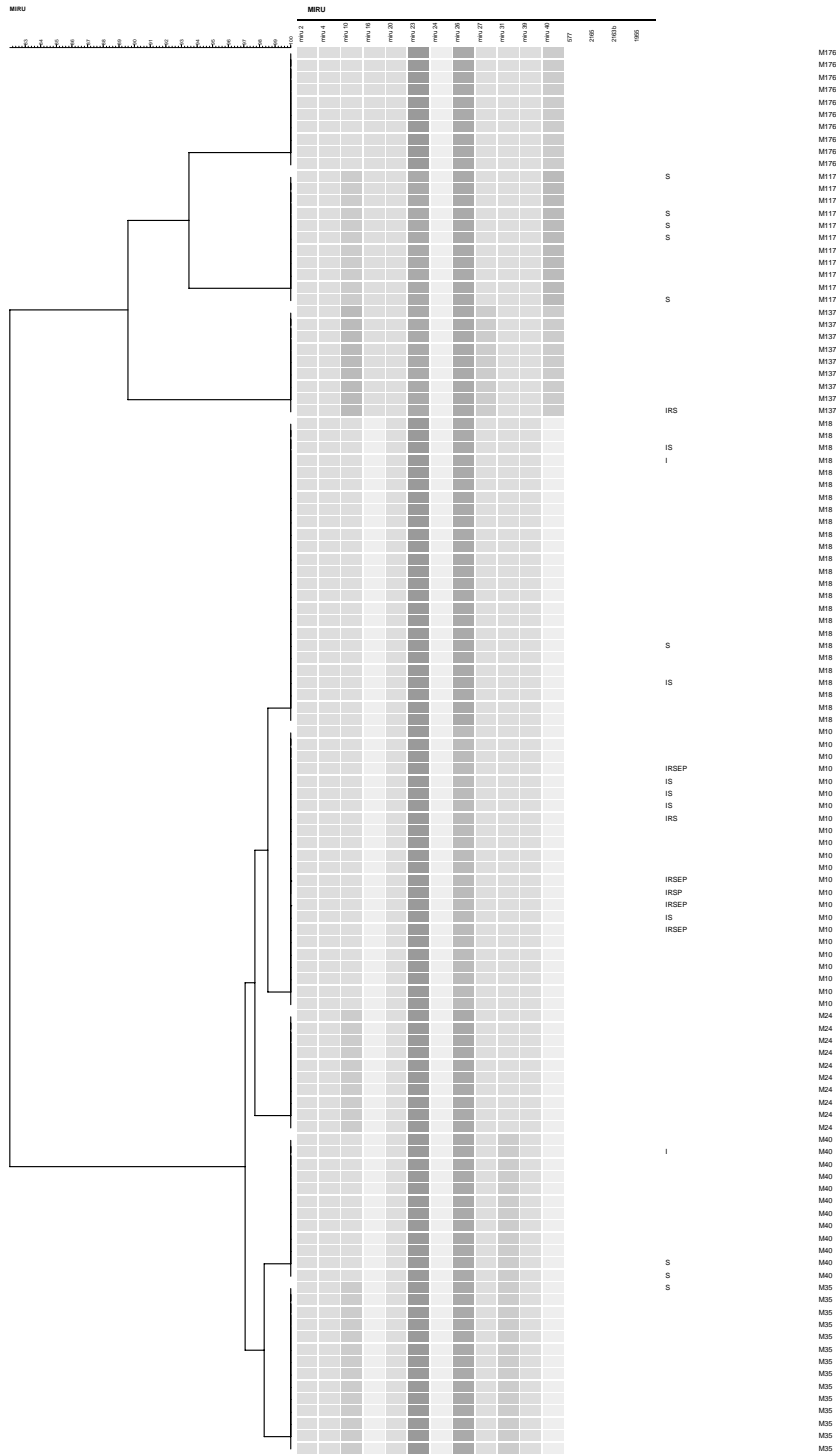


Figura 25 – Dendrograma dos perfis de MIRU-VNTR das estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* dos 114 doentes que pertencem aos 8 maiores agrupamentos moleculares

4.4.3. Caracterização demográfica dos doentes em agrupamento molecular *versus* os doentes sem agrupamento molecular

A distribuição dos doentes em agrupamento molecular por características demográficas, sócio-comportamentais, clínicas e microbiológicas constam das tabelas 47, 48, 49 e 50, respectivamente.

A distribuição por sexo indicou uma razão de 2,6 homem:mulher. A idade média encontrada foi de 40,6 anos [Dp= 15,5 anos; mín= 12 anos; máx=86 anos], com uma mediana de 38 anos e uma moda de 25 anos.

A proporção de agrupamento molecular por grupo etário foi de 72,1% (163/226) para o grupo etário <35 anos, de 70,0% (166/237) para o grupo etário 35-64 anos e de 65,1% (41/63) para o grupo etário ≥65 anos (tabela 47). Na análise univariada verificou-se que os doentes com idade inferior a 35 anos têm 1,4 vezes mais probabilidade de estarem em agrupamento molecular do que os doentes com 65 ou mais anos, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,279$) (tabela 47).

Dos 125 doentes em que foi realizada a caracterização molecular e que nasceram fora do nosso país, 61,6% (77/125) estavam em agrupamento, dos quais 12 residiam em Portugal há mais de 10 anos. Observou-se que os doentes nascidos fora de Portugal tiveram 1,7 vezes menos probabilidade de estarem em agrupamento do que os nascidos no país, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p=0,018$) (tabela 47).

Dos prestadores de cuidados de saúde que realizaram a caracterização molecular, 50,0% (6/12) pertenciam a 11 agrupamentos moleculares. Na análise univariada, observou-se que os prestadores de cuidados de saúde tinham metade da probabilidade de estarem em

agrupamento molecular do que os não-prestadores de cuidados de saúde, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,199$) (tabela 47).

A proporção de agrupamentos moleculares por distritos foi de 70,3% (300/427) para o distrito de Lisboa, 69,0% (60/87) para o distrito de Setúbal e de 83,3% (10/12) para o distrito de Santarém. Apesar de a proporção de agrupamentos moleculares no distrito de Santarém ser praticamente o dobro dos outros dois distritos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,337$) (tabela 47).

Tabela 47 – Características demográficas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes em agrupamento molecular *versus* os doentes sem agrupamento molecular da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	OR	Análise univariada IC 95%	p*
Sexo	Masculino	267 (71,8%)	1,259	0,840-1,887	0,264
	Feminino	103 (66,9%)	1		
Grupo etário	<35	163 (72,1%)	1,388	0,766-2,515	0,279
	35-64	166 (70,0%)	1,255	0,697-2,558	0,450
	65+	41 (65,1%)	1		
Naturalidade	Nascido em Portugal	280 (72,7%)	1	0,393-0,920	0,018
	Nascido fora de Portugal	77 (61,6%)	0,602		
Duração da estadia em Portugal	< 10 anos	10 (58,8%)	0,952	0,255-3,553	0,942
	≥ 10 anos	12 (60,0%)	1		
Distrito de Residência	Lisboa	300 (70,3%)	1	0,457-9,798	0,337
	Setúbal	60 (69,0%)	0,941		
	Santarém	10 (83,3%)	2,117		
Actividade profissional no âmbito da saúde					
	Prestadores de cuidados de saúde	6 (50,0%)	0,468	0,147-1,489	0,199
	Não-prestadores de cuidados de saúde	203 (68,1%)	1		

*p= refere-se ao teste de homogeneidade de qui-quadrado

4.4.4. Caracterização sócio-comportamental dos doentes em agrupamento molecular *versus* os doentes sem agrupamento molecular

Da informação disponível sobre as características sócio-comportamentais dos doentes em que foi realizada a caracterização molecular (tabela 48), verificou-se uma proporção de agrupamento molecular de 76,9% (60/78) para os desempregados há mais de 24 meses, de 73,5% (72/98) para os que tinham dependência alcoólica, de 82,8% (24/29) para os doentes em reclusão e de 75,0% (15/20) para os doentes a viver na rua. Na análise univariada, observou-se que a probabilidade de os doentes estarem em agrupamento molecular foi sempre superior quando comparada com as respectivas classes de referência, mas as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas (tabela 48). Para os doentes a viver em residências comunitárias, o risco de estarem em agrupamento molecular foi 1,2 vezes menor quando comparado com os doentes não-residentes, mas a diferença também não foi estatisticamente significativa (tabela 48).

A proporção de agrupamento molecular foi de 80,0% (80/100) para os dependentes de drogas endovenosas e de 84,6% (44/52) para os dependentes de drogas não-endovenosas. O risco de os doentes estarem em agrupamento molecular foi 1,9 vezes superior nos dependentes de drogas endovenosas ($p=0,013$) e 2,6 vezes superior nos dependentes de drogas não-endovenosas ($p=0,014$), quando comparado com as respectivas classes de referência (tabela 48).

Tabela 48 – Características sócio-comportamentais e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes em agrupamento molecular *versus* os doentes sem agrupamento molecular da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	OR	Análise univariada IC 95%	P*
Desempregado há mais de 24 meses	Sim	60 (76,9%)	1,515	0,861-2,665	0,147
	Não	297 (68,8%)	1		
Dependência alcoólica	Sim	72 (73,5%)	1,257	0,760-2,078	0,373
	Não	238 (68,8%)	1		
Dependência de drogas endovenosas	Sim	80 (80,0%)	1,959	1,145-3,351	0,013
	Não	243 (67,1%)	1		
Dependência de drogas não-endovenosas	Sim	44 (84,6%)	2,601	1,188-5,693	0,014
	Não	258 (67,9%)	1		
Em reclusão	Sim	24 (82,8%)	2,120	0,791-5,684	0,127
	Não	283 (69,4%)	1		
A viver na rua/sem-abrigo	Sim	15 (75,0%)	1,302	0,463-3,661	0,616
	Não	288 (67,7%)	1		
A viver em residência comunitária	Sim	20 (66,7%)	0,865	0,393-1,903	0,719
	Não	282 (69,8%)	1		

*p= refere-se ao teste de homogeneidade de qui-quadrado

4.4.5. Caracterização clínica e microbiológica dos doentes em agrupamento molecular *versus* os doentes sem agrupamento molecular

A proporção de agrupamento molecular dos doentes com tuberculose pulmonar foi de 71,1% (340/478). Observou-se que os doentes com infecção pulmonar tinham 2,2 vezes mais probabilidade de estarem em agrupamento do que os casos de infecção extrapulmonar. A diferença provou ser estatisticamente significativa ($p < 0,031$) (tabela 49).

A proporção de agrupamento molecular nos doentes com co-infecção VIH foi de 77,8% (105/135) e o risco de agrupamento foi 1,6 vezes superior quando comparado com os doentes seronegativos ($p = 0,048$) (tabela 49).

Para as outras co-morbilidades em análise, o risco de agrupamento molecular foi sempre superior, quando comparado com as respectivas classes de referência, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas (tabela 49).

Tabela 49 – Características clínicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes em agrupamento molecular *versus* os doentes sem agrupamento molecular da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	Análise univariada		
			OR	IC 95%	P*
Local da infecção	Pulmonar	340 (71,1%)	2,174	1,056-4,475	0,031
	Extrapulmonar	17 (53,1%)	1		
Tratamento antituberculoso anterior	Sim (retratamento)	49 (70,0%)	1,000	0,577-1,734	1,000
	Não (s/ tratamento)	308 (70,0%)	1		
Infecção VIH	Sim	105 (77,8%)	1,606	1,001-2,577	0,048
	Não	207 (68,5%)	1		
Diabetes mellitus	Sim	27 (79,4%)	1,736	0,739-4,078	0,201
	Não	320 (69,0%)	1		
Insuficiência renal crónica	Sim	5 (83,3%)	2,206	0,256-19,044	0,461
	Não	340 (69,4%)	1		
Doença hepática	Sim	7 (77,8%)	1,538	0,316-7,493	0,591
	Não	339 (69,5%)	1		
Doença pulmonar obstrutiva crónica	Sim	4 (80,0%)	1,754	0,194-15,829	0,612
	Não	342 (69,5%)	1		
Neoplasia de outros órgãos	Sim	1 (50,0%)	0,436	0,027-7,018	0,547
	Não	344 (69,6%)	1		

*p= refere-se ao teste de homogeneidade de qui-quadrado

Observou-se que 78,9% (30/38) dos doentes infectados com estirpes multirresistentes pertenciam a um agrupamento molecular, mas, apesar de o risco de transmissão recente ser 1,6 vezes superior nos doentes multirresistentes do que nos não-multirresistentes, a diferença não foi significativa (p=0,232) (tabela 50).

Tabela 50 – Características microbiológicas e respectivo risco relativo estimado (OR; IC 95%) dos doentes em agrupamento molecular *versus* os doentes sem agrupamento molecular da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Variável	Categoria	N (%)	Análise univariada		
			OR	IC 95%	P*
Multirresistência	Sim	30 (78,9%)	1,632	0,731-3,645	0,232
	Não	340 (69,7%)	1		

*p= refere-se ao teste de homogeneidade de qui-quadrado

Em resumo, pode-se constatar a partir da análise univariada que a probabilidade de pertencer a um agrupamento molecular aumenta nos doentes dependentes de drogas endovenosas (OR 1,959; IC95% 1,145-3,351), nos doentes dependentes de drogas não-endovenosas (OR 2,601; IC95% 1,188-5,693), nos doentes com tuberculose pulmonar (OR 2,174; IC95% 1,056-4,475) e nos doentes infectados pelo VIH (OR 1,606; IC95% 1,001-2,577), quando comparados com as respectivas classes de referência. Acrescente-se que a variável “nacer fora de Portugal” revelou ser igualmente significativa (OR 0,602; IC95% 0,393-0,920), mostrando que os doentes nascidos em Portugal tinham mais probabilidade de pertencer a um agrupamento molecular.

Utilizando o procedimento de *foreward* da regressão logística, ensaiou-se um modelo que incluiu 3 das 5 variáveis com significado estatístico observado na análise bivariada, excluindo-se portanto as variáveis “dependentes de drogas endovenosas” e “dependentes de drogas não-endovenosas”. Este modelo permitiu analisar 82,3% (433/526) dos registos. Assim, na análise multivariada, e depois de controlado o efeito das outras variáveis, observou-se que pertencer a um agrupamento molecular está simultaneamente associado aos doentes nascidos fora de Portugal (OR 0,532; IC95%

0,334-0,847), aos doentes com tuberculose pulmonar (OR 2,756; IC95% 1,273-5,967) e aos doentes infectados pelo VIH (OR 1,779; IC95% 1,087-2,912) (tabela 51).

Tabela 51 – Análise multivariada: modelo final, risco relativo estimado e respectivos IC 95%

Variável	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR não ajustado	IC 95%	p*	OR ajustado	IC 95%	p**
Nascido fora de Portugal	0,602	0,393-0,920	0,018	0,532	0,334-0,847	0,008
Com tuberculose pulmonar	2,174	1,056-4,475	0,031	2,756	1,273-5,967	0,010
Com infecção VIH	1,606	1,001-2,577	0,048	1,779	1,087-2,912	0,022

*o valor de p refere-se ao teste de qui-quadrado

**p = refere-se ao teste de significância do parâmetro na regressão logística

4.4.6. Cálculo da taxa estimada de agrupamento molecular

De acordo com a definição de agrupamento molecular estabelecida, foram identificados 85 agrupamentos moleculares, que incluíram 370 estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* de diferentes doentes, constituindo 70,3% do total de estirpes caracterizadas.

A taxa de agrupamento molecular foi calculada subtraindo o número de agrupamentos moleculares ao número de isolados nos agrupamentos moleculares e dividindo pelo número total de isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (Granich, Oh, Lewis *et al.*, 2005; Maguire, Dale, McHugh *et al.*, 2003; Martínez, Arnáez, Sánchez *et al.*, 2003; Van Soolingen, Borgdorff, Haas *et al.*, 1999; Haldal, Dahle, Sandven *et al.*, 2003; Hayward, Goss, Drobniewski *et al.*, 2002; Weezenbeek, Sebek, van Gerven *et al.*,

2003). Assim, a taxa estimada de agrupamento molecular nos 526 doentes em estudo foi de 54,2%.

4.4.7. Descrição dos maiores agrupamentos moleculares

Para melhor se descreverem os agrupamentos moleculares, decidiu-se estabelecer o conceito de maiores agrupamentos moleculares. Definiu-se como agrupamentos moleculares maiores todos aqueles que corresponderam ao percentil 90, ou seja, que tinham mais de 8 doentes por agrupamento (tabela 52). Assim, em 9,4% (8/85) dos agrupamentos moleculares houve mais de 8 doentes por agrupamento, sendo o maior agrupamento constituído por 25 pessoas.

Tabela 52 – Percentil dos agrupamentos moleculares

Percentil dos agrupamentos moleculares	N.º de doentes por agrupamento molecular
P10	2,0
P20	2,0
P25	2,0
P30	2,0
P40	2,0
P50	3,0
P60	3,6
P70	4,2
P75	5,0
P80	6,0
P90	8,4

A seguir descrevem-se os 8 maiores agrupamentos moleculares, cuja composição e características detalhadas se encontram resumidas na tabela 53.

O maior agrupamento molecular (identificado pelo código M18 na tabela 53) incluiu 25 pessoas, 12,0% (3/25) das quais nasceram em Angola, desconhecendo-se no entanto a

duração da estadia em Portugal. Vinte e um doentes (84,0%) residiam no distrito de Lisboa, em seis concelhos adjacentes: nove casos no concelho de Lisboa, quatro em Loures, três em Odivelas, três em Sintra, um em Oeiras e outro no concelho da Amadora. Estes 21 doentes foram diagnosticados em seis instituições de saúde do distrito de residência. Os restantes quatro doentes (16,0%) residiam no distrito de Setúbal, nos concelhos de Setúbal, Almada, Grândola e Palmela, tendo sido diagnosticados em três instituições de saúde do distrito de residência. Todos os doentes tiveram uma tuberculose pulmonar; 88,0% (22/25) dos doentes não tinham história de tratamento antibacilar anterior, pelo que foram classificados como casos novos de tuberculose. Observaram-se apenas dois casos (8,0%) resistentes simultaneamente à isoniazida e estreptomicina e um caso (4,0%) monorresistência à isoniazida. Todos os outros 18 doentes (72,0%) foram sensíveis aos cinco fármacos de 1.^a linha. Não foi realizada nenhuma investigação epidemiológica, pelo que não foi possível confirmar quaisquer ligação entre os doentes. Observou-se, no entanto, que dois doentes estavam em reclusão à data de diagnóstico, cinco eram dependentes de álcool (inclui um recluso HIV+) e outros três doentes eram simultaneamente HIV+ e dependentes de drogas endovenosas (inclui um recluso e um desempregado).

O segundo maior agrupamento molecular (identificado pelo código M10 na tabela 53) envolveu 23 pessoas. Seis (26,1%) nasceram fora de Portugal (dois em Cabo Verde e os restantes em Angola, na Guiné-Bissau, Moçambique e São Tomé e Príncipe). Destes, dois chegaram há mais de 10 anos, vindos de Cabo Verde e Angola; um outro chegou a Portugal em 1996, oriundo da Guiné-Bissau. Dezoito doentes residiam no distrito de Lisboa, em oito concelhos diferentes, sete dos quais são adjacentes: nove casos no concelho de Lisboa, dois em Loures, um em Odivelas, dois em Sintra, um em Oeiras, um na Amadora, um em Mafra e outro caso no concelho de Alenquer. Estes dezoito doentes foram diagnosticados em oito instituições de saúde do distrito de residência.

Um doente residia no distrito de Santarém. Os restantes quatro doentes residiam no distrito de Setúbal, nos concelhos de Setúbal, Almada, e Moita. Foram diagnosticados em três instituições de saúde do distrito de residência. Observaram-se três casos de multirresistência e cinco casos de resistência simultânea à isoniazida e estreptomicina. Um dos doentes multirresistentes era prestador de cuidados de saúde, oriundo da Guiné-Bissau, mas a residir em Portugal há sete anos, apresentando uma tuberculose pulmonar com história de tratamento anterior, e que, de facto, era resistente a todos os cinco fármacos de 1.^a linha. Não houve qualquer investigação epidemiológica, apenas se observou que, do total, cinco doentes eram dependentes de álcool (inclui um dependente de drogas não-endovenosas e um desempregado), quatro doentes eram simultaneamente HIV+ e dependentes de drogas endovenosas (inclui um recluso, dois desempregados e um doente a viver em residência comunitária) e dois doentes eram desempregados (um sem-abrigo).

O terceiro maior agrupamento molecular (identificado pelo código M35 na tabela 53) englobou catorze pessoas, doze (85,8%) das quais nasceram em Portugal. Dez doentes residiam no distrito de Lisboa, em nove concelhos diferentes, três dos quais são adjacentes. Um doente residia no distrito de Santarém; outros três doentes residiam no distrito de Setúbal, nos concelhos de Setúbal e Palmela. Estes catorze doentes foram diagnosticados em sete instituições de saúde do distrito de residência. Houve apenas um caso monorresistente à estreptomicina. Não se confirmaram ligações epidemiológicas, a não ser observar que três doentes eram desempregados (inclui um recluso e dois dependentes de álcool e drogas endovenosas). Quatro doentes eram HIV+, dos quais 3 eram simultaneamente dependentes de drogas endovenosas. Dois dos 14 doentes eram diabéticos e um tinha uma insuficiência renal crónica.

O quarto maior agrupamento molecular (identificado pelo código M40 na tabela 53) envolveu 12 pessoas, 83,3% (10/12) das quais nasceram em Portugal. Há registo de um

doente que nasceu em Cabo Verde, mas vive em Portugal há 30 anos e de outro doente, natural de Moçambique, que vive em Portugal há 7 anos. Dois doentes residiam no distrito de Santarém, e dez doentes (83,3,0%) residiam no distrito de Lisboa, em concelhos adjacentes. Estes doze doentes foram diagnosticados em oito instituições de saúde do distrito de residência. Houve dois casos monorresistentes à estreptomicina, ambos residentes no concelho de Sintra. Não foi possível confirmar quaisquer ligações epidemiológicas, a não ser verificar que um doente era dependente de álcool e outro encontrava-se a residir numa residência comunitária. Dois doentes eram HIV+ e outro era diabético.

O quinto agrupamento molecular (identificado pelo código M117 na tabela 53) incluiu também doze pessoas, das quais dez nasceram em Portugal, uma em Angola e outra no Nepal. Estes doze doentes foram diagnosticados em oito instituições de saúde do distrito de Lisboa, de onde os doentes eram todos residentes. Houve cinco (41,7%) casos monorresistentes à estreptomicina, dois residentes no concelho de Lisboa e os outros três nos concelhos de Loures, Cascais e Sintra. Não se investigaram possíveis de ligações epidemiológicas, a não ser registar que, do total, três doentes eram alcoólicos, dois dependentes de drogas endovenosas e outros dois desempregados, dos quais um era simultaneamente toxicodependente. Quatro dos 12 (33,3%) doentes eram HIV+, e outro era diabético.

O sexto agrupamento molecular (identificado pelo código M24 na tabela 53) agrupou dez pessoas. Sete doentes residiam no distrito de Lisboa. Dos três doentes do distrito de Setúbal, dois residiam no concelho de Almada, e o outro no concelho de Palmela. Estes dez doentes foram diagnosticados em oito instituições de saúde do distrito de residência. Todos os doentes foram classificados como casos novos de tuberculose, e nenhum doente apresentou resistências aos antituberculosos de 1.^a linha. Não se estudaram quaisquer ligações epidemiológicas, a não ser verificar que dois doentes eram alcoólicos

e outro era desempregado. Um dos doentes era diabético, e um outro tinha uma doença hepática.

O sétimo agrupamento molecular (identificado pelo código M137 na tabela 53) envolveu nove pessoas, das quais seis (66,7%) nasceram em Portugal, e dois (22,2%) em Angola. Um dos doentes angolanos veio viver para Portugal menos de um ano antes de ser diagnosticado. Todos os doentes residiam no distrito de Lisboa, em cinco concelhos adjacentes. Estes nove doentes foram diagnosticados em cinco instituições de saúde do distrito de residência. Todos os doentes foram classificados como casos novos de tuberculose; nenhum doente apresentou resistências aos antituberculosos de 1.^a linha. Não se estudaram possíveis ligações epidemiológicas, a não ser constatar-se que três doentes eram dependentes de álcool, e um de drogas endovenosas. Três doentes eram HIV+, um dos quais era também alcoólico e toxicodependente.

O oitavo e último agrupamento molecular (identificado pelo código M176 na tabela 53) envolveu igualmente nove pessoas, das quais oito (88,9%) nasceram em Portugal e uma (11,1%) em Angola. Todos os doentes residiam no distrito de Lisboa, em cinco concelhos adjacentes, e quatro dos doentes pertenciam ao concelho de Odivelas. Estes nove doentes foram diagnosticados em cinco instituições de saúde do distrito de residência. Sete (77,8%) doentes foram classificados como casos novos de tuberculose e nenhum doente apresentou resistências aos antituberculosos de 1.^a linha. Não foi possível confirmar quaisquer ligações epidemiológicas, a não ser observar que três doentes eram dependentes de drogas endovenosas. Dos quatro doentes residentes no concelho de Odivelas, dois eram HIV+, um dos quais era também dependente de drogas endovenosas.

Tabela 53 – Composição e características dos oito agrupamentos moleculares grandes, *i.e.*, com mais de oito doentes por agrupamento.

Código do agrupamento (n.º doentes)	Sexo (%)	Grupo etário (%)	país de origem (%)	Duração estadia PT	Distrito de residência (%)	Área profissional (%)	Localização da TB (%)	Tratamento anterior (%)	Características sócio-comportamentais (%)	Patologias associadas (%)	Padrão resistência (%)
M18 (n=25)	72,0 M 28,0 F	44,0 (15-34 anos) 44,0 (35-64 anos) 12,0 (+65 anos)	88,0 Portugal 12,0 Angola	Desc.	84,0 Lisboa 16,0 Setúbal	100,0 ñ prestadores	100,0 pulmonar	88,0 casos novos 12,0 retratamentos	16,0 desempregados (inc. 1 toxicodependente IV; 1 alcoólico + recluso) 16,0 alcoólicos 8,0 IV (inc. 1 recluso)	16,0 HIV+ 20,0 diabetes (inc., 1 IRC)	8,0 INH+SM 4,0 INH
M10 (n=23)	82,6 M 17,4 F	26,1 (15-34 anos) 65,2 (35-64 anos) 8,7 (+65 anos)	74,0 Portugal 4,3 Angola 8,8 Cabo Verde 4,3 Guiné 4,3 Moçambique 4,3 São Tomé	1 (6-10 A) 1 (+ 10 A)	78,3 Lisboa 17,4 Setúbal 4,3 Santarém	4,3 prestador 56,5 ñ prestador	87,0 pulmonar 13,0 extra-pulm.	91,3 casos novos 8,7 retratamentos	21,7 desempregados (inc. 2 toxicodependentes IV, 1 alcoólico, 1 sem abrigo) 17,4 alcoólicos (inc. 1 toxicodependente ñ IV) 8,7 toxicodependentes IV (inc. 1 recluso, 1 a viver em residência comunitária)	34,8 HIV+ 4,3 diabetes 4,3 IRC 4,3 Neoplasia	13,0 MR 21,7 INH+SM
M35 (n=14)	50,0 M 50,0 F	42,9 (15-34 anos) 35,7 (35-64 anos) 21,4 (+65 anos)	85,8 Portugal 7,1 Cabo Verde 7,1 Angola	Desc.	71,4 Lisboa 21,5 Setúbal 7,1 Santarém	50,0 ñ prestador	92,9 pulmonar 7,1 extra-pulm.	78,6 casos novos 21,4 retratamentos	21,4 desempregados (inc. 2 alcoólicos + 2 toxicodependentes IV, 1 recluso) 7,1 alcoólicos (inc. toxicod IV)	28,6 HIV+ 14,3 diabetes 7,1 IRC	7,1 SM
M40 (n=12)	66,7 M 33,3 F	41,7 (15-34 anos) 58,3 (35-64 anos)	83,3 Portugal 8,3 Cabo Verde 8,3 Moçambique	1 (6-10 A) 1 (+ 10 A)	83,3 Lisboa 16,7 Santarém	91,7 ñ prestador	91,7 pulmonar 8,3 extra-pulm.	91,7 casos novos 8,3 retratamento	8,3 alcoólicos 8,3 a viver em res. comunitária	16,7 HIV+ 8,3 diabetes	16,7 SM
M117 (n=12)	91,7 M 8,3 F	41,7 (15-34 anos) 58,3 (35-64 anos)	83,3 Portugal 8,3 Angola 8,3 Nepal	Desc.	100,0 Lisboa	66,7 ñ prestador	91,7 pulmonar 8,3 extra-pulm.	83,3 casos novos 16,7 retratamentos	16,7 desempregados (inc. 1 toxicodependente IV) 25,0 alcoólicos 16,7 toxicodependente IV 8,3 reclusos	33,3 HIV+ (inc. 1 diabetes) 8,3 diabetes	41,7 SM
M 24 (n=10)	70,0 M 30,0 F	60,0 (15-34 anos) 20,0 (35-64 anos) 20,0 (+65 anos)	70,0 Portugal 20,0 Angola 10,0 São Tomé	Desc.	70,0 Lisboa 30,0 Setúbal	90,0 ñ prestador	100,0 pulmonar	100,0 casos novos	10,0 desempregado (inc. 1 alcoólico) 20,0 alcoólicos	10,0 diabetes 10,0 D. hepática	
M137 (n=9)	77,8 M 22,2 F	33,3 (15-34 anos) 55,6 (35-64 anos) 11,1 (+65 anos)	66,7 Portugal 22,2 Angola 11,1 Desc.	1 (<1 A)	100,0 Lisboa	44,4 ñ prestador	77,8 pulmonar 11,1 extra-pulm.	88,9 casos novos	11,1 desempregado (inc., 1 alcoólico + 1 toxicodependente IV) 33,3 alcoólicos (inc. toxicodependente IV) 11,1 toxicodependentes IV 11,1 toxicodependentes não IV	33,3 HIV+	
M176 (n=9)	88,9 M 11,1 F	11,1 (15-34 anos) 77,8 (35-64 anos) 11,1 (+65 anos)	88,9 Portugal 11,1 Angola	Desc.	100,0 Lisboa	77,8 ñ prestador	100,0 pulmonar	77,8 casos novos 22,2 retratamentos	11,1 alcoólicos 33,3 toxicodependentes IV 11,1 reclusos	22,2 HIV+	

4.4.8. Correlação entre a incidência observada de tuberculose por concelho de residência e a frequência de agrupamentos moleculares – estudo ecológico

A tabela 54 indica a distribuição da taxa incidência de tuberculose e da frequência de agrupamentos moleculares por concelho de residência na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

Tabela 54 – Distribuição da taxa de incidência e da frequência de agrupamentos moleculares por concelho de residência

Concelho de residência	Taxa de incidência /100,000 hab.	N.º de doentes	N.º doentes em agrupamento molecular	% de agrupamento molecular
Abrantes	24,1			-
Alcácer do Sal	21,9	2	1	50,0
Alcanena	13,6	1	1	100,0
Alcochete	41,8	2	1	50,0
Alenquer	26,2	3	2	66,7
Almada	69,2	15	11	73,3
Almeirim	26,8			-
Alpiarça	24,5			-
Amadora	67,4	40	26	65,0
Arruda dos Vinhos	9,2	1	-	-
Azambuja	42,2	6	4	66,7
Barreiro	38,0	4	2	50,0
Benavente	27,8	2	1	50,0
Cadaval	14,0			-
Cartaxo	33,1			-
Cascais	49,7	35	30	85,7
Chamusca	17,5			-
Constância	0,0			-
Coruche	24,0			-
Entroncamento	51,1	0	0	66,7
Ferreira do Zêzere	10,7			-
Golegã	17,7			-
Grândola	130,7	6	4	66,7

Lisboa	83,5	142	94	66,2
Loures	51,1	45	26	57,8
Lourinhã	12,4			-
Mação	63,4	1	1	100,0
Mafra	22,6	5	4	80,0
Moita	53,2	7	5	71,4
Montijo	24,9	2	2	100,0
Odivelas	59,5	41	26	63,4
Oeiras	61,0	41	30	73,2
Ourém	2,1			-
Palmela	47,4	10	6	60,0
Rio Maior	18,6	1	1	100,0
Salvaterra de Magos	14,6	2	2	100,0
Santarém	34,4			-
Santiago do Cacém	19,8	3	2	66,7
Sardoal	24,9			-
Seixal	40,9	5	3	60,0
Sesimbra	52,3	1	1	100,0
Setúbal	64,0	27	20	74,1
Sines	44,3	3	2	66,7
Sintra	44,6	52	44	84,6
Sobral Monte Agraço	31,4	1	1	100,0
Tomar	23,2	2	2	100,0
Torres Novas	13,5	4	3	75,0
Torres Vedras	20,0			-
Vila Franca de Xira	37,8	11	10	90,0
Vila Nova da Barquinha	12,8			-

Foi realizado um estudo ecológico para perceber se existia alguma correlação entre a taxa de incidência de tuberculose por concelho de residência e a frequência de agrupamentos moleculares. Não houve evidência de correlação (coeficiente de Pearson: $R=-0,239$, $p=0,180$), observando-se apenas uma ligeira tendência de diminuição da taxa de incidência com o aumento da frequência de agrupamentos moleculares, conforme ilustra a figura 26.

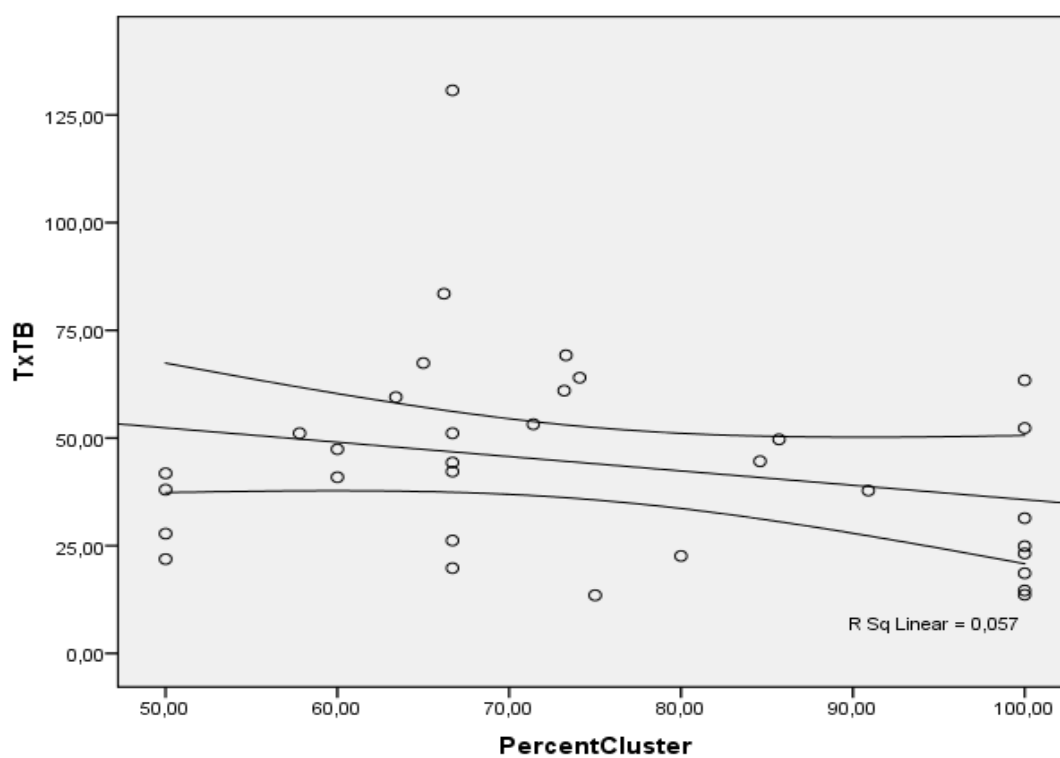


Figura 26 – Diagrama de dispersão entre a taxa de incidência de tuberculose e a frequência de agrupamentos moleculares por concelho de residência na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Este facto parece contrariar a hipótese inicial em apreciação, que apontava para uma relação directa entre a taxa de incidência de tuberculose e a frequência de agrupamentos moleculares.

Para melhor se avaliar o resultado obtido, decidiu-se analisar a correlação entre a taxa de incidência de tuberculose por concelho, e a frequência dos maiores agrupamentos moleculares. Tal como apresentado no ponto 7 desta secção, foram definidos como

maiores agrupamentos moleculares aqueles que correspondem ao percentil 90, ou seja, os que têm mais de oito doentes por agrupamento.

Foram incluídos na análise os oito maiores agrupamentos moleculares descritos em detalhe anteriormente. O número de doentes em cada um dos agrupamentos foi o seguinte:

Código dos maiores agrupamentos moleculares	N.º de doentes em cada agrupamento
M18	25
M10	23
M35	14
M117	12
M40	12
M24	10
M137	9
M176	9

Na tabela 55 encontra-se a distribuição e frequência dos maiores agrupamentos moleculares por concelho de residência, isto é, com mais de oito doentes por agrupamento, na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

[illegible]

Grândola	1	0	0	0	0	0	0	0	6	1	16,67
Lisboa	9	9	5	6	2	1	3	2	142	37	26,06
Loures	4	2	1	2	0	1	2	0	45	12	26,67
Lourinhã											-
Mação	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	-
Mafra	0	1	0	0	0	0	1	0	5	2	40,00
Moita	0	1	0	0	0	0	0	0	7	1	14,29
Montijo	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	-
Odivelas	3	1	1	0	1	2	0	4	41	12	29,27
Oeiras	1	1	0	0	0	0	0	1	41	3	7,32
Ourém											-
Palmela	1	0	1	0	0	1	0	0	10	3	30,00
Rio Maior	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	100,00
Salvaterra de Magos	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	50,00
Santarém											-
Santiago do Cacém	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	-
Sardoal											-
Seixal	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	-
Sesimbra	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	-
Setúbal	1	2	2	0	0	0	0	0	27	5	18,52
Sines	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	-
Sintra	3	2	1	1	2	2	2	1	52	14	26,92
Sobral Monte											
Agraço	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	-
Tomar	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	50,00
Torres Novas	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	-
Torres Vedras											-
Vila Franca de Xira	0	0	1	2	2	0	0	0	11	5	45,45
Vila Nova da Barquinha											-

Foi analisada a correlação entre as taxas de incidência de tuberculose por concelho de residência e a frequência dos maiores agrupamentos moleculares descritos, ou seja, os agrupamentos moleculares com mais de oito doentes por agrupamento. Verificou-se

existir uma correlação entre as taxas de incidência de tuberculose por concelho de residência e pertencer aos maiores agrupamentos moleculares (coeficiente de Pearson: $R=-0,623$; $p=0,003$). Este resultado sugere que, quanto maior a taxa de incidência, menor é a frequência de doentes em grandes agrupamentos moleculares, conforme se evidencia na figura 27.

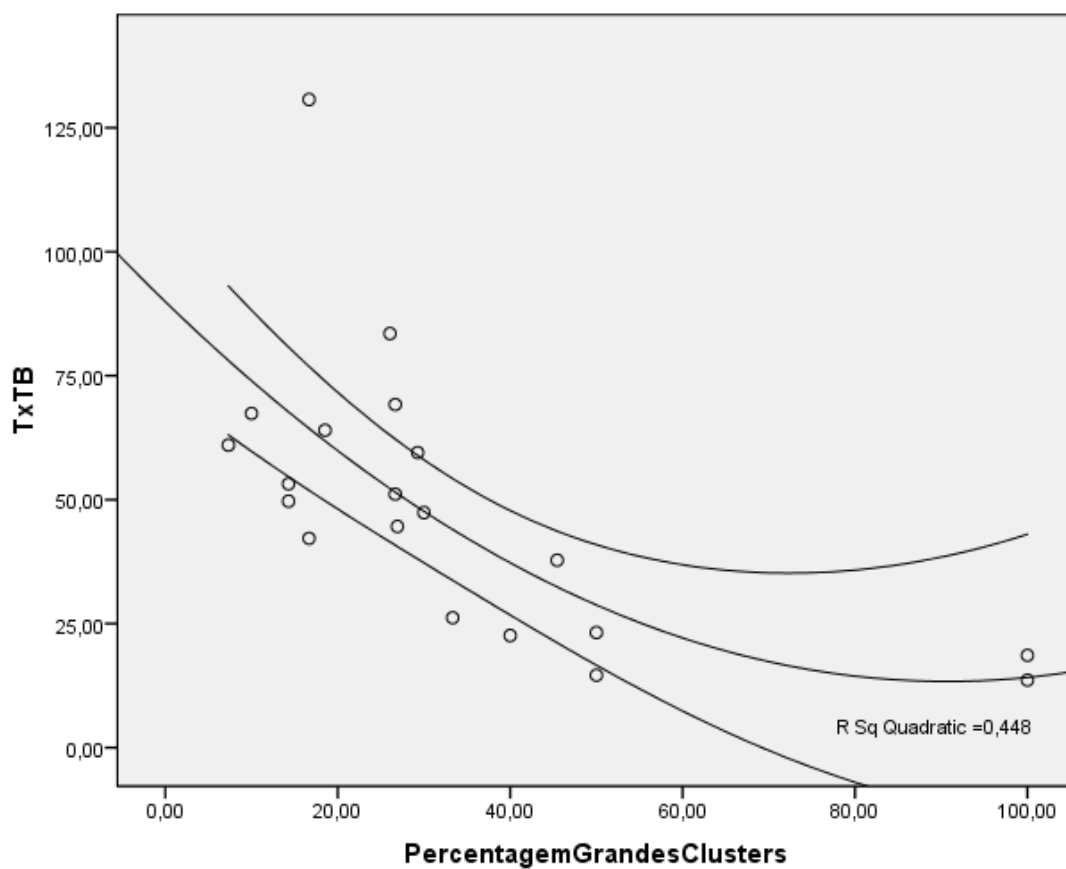


Figura 27 – Diagrama de dispersão entre a taxa de incidência de tuberculose e a frequência de grandes agrupamentos moleculares por concelho de residência na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

4.4.9. DISCUSSÃO

O estudo sobre a caracterização molecular incidiu em 29,9% (526/1758) dos doentes diagnosticados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 e declarados ao SVIG-TB, DDO e VigLab-Tuberculose. Acrescente-se que a comparação, relativamente a todas as variáveis demográficas, sócio-comportamentais e clínicas em estudo, entre os 526 doentes que realizaram a caracterização molecular pela técnica MIRU/VNTR e os 397 doentes sem caracterização molecular revelou que a frequência de realização da caracterização molecular foi significativamente maior nos doentes residentes em Lisboa, o que se pode dever à maior facilidade de acesso ao Laboratório de Micobactérias do INSA, onde foi realizada a caracterização molecular. Acresce, também, o facto de, à data, o Laboratório do INSA estar a assegurar o diagnóstico laboratorial de todos os Centros de Diagnóstico Terapêutico da região de Lisboa.

Pelo exposto anteriormente, e ainda pelo facto de não ter sido possível estabelecer ligações epidemiológicas entre os doentes, a interpretação dos resultados obtidos neste estudo requer cautela, servindo no entanto como um primeiro indicador para estudos moleculares posteriores.

A proporção de agrupamento molecular por grupo etário foi de 72,1% (163/226) para o grupo etário <35 anos, de 70,0% (166/237) para o grupo etário 35-64 anos, e de 65,1% (41/63) para o grupo etário ≥65 anos (tabela 31).

Na análise univariada das características demográficas, entre os doentes em agrupamento molecular *versus* os doentes que não estavam agrupamento molecular, verificou-se que os doentes com idade inferior a 35 anos tiveram 1,4 vezes mais probabilidade de estarem em agrupamento molecular do que os doentes com 65 ou mais anos, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,279$). Este facto pode

sugerir que estar em agrupamento molecular é independente da idade, questionando-se assim a relação que tem sido estabelecida pela literatura, onde se propõe que estar em agrupamento molecular é indicador de transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e, consequentemente, está associada à população mais jovem (Heldal, Dahle, Sandven *et al.*, 2003; Weezenbeek, Sebek, van Gerven *et al.*, 2003; Fok, Numata, Schulzer *et al.*, 2008; Ohkado, Nagamine, Murase *et al.*, 2008).

Neste estudo, pôde-se constatar da análise univariada que a probabilidade de pertencer a um agrupamento molecular aumenta nos doentes dependentes de drogas endovenosas (OR 1,959; IC95% 1,145-3,351), nos doentes dependentes de drogas não endovenosas (OR 2,601; IC95% 1,188-5,693), nos doentes com tuberculose pulmonar (OR 2,174; IC95% 1,056-4,475) e nos doentes infectados pelo VIH (OR 1,606; IC95% 1,001-2,577), quando comparados com as respectivas classes de referência. “Nascer fora de Portugal” revelou-se igualmente significativo (OR 0,602; IC95% 0,393-0,920), mostrando que os doentes nascidos em Portugal tinham mais probabilidade de serem casos em agrupamento molecular.

Na análise multivariada, e depois de controlado o efeito das outras variáveis, observou-se que pertencer a um agrupamento molecular está simultaneamente associado aos doentes nascidos fora de Portugal (OR 0,532; IC95% 0,334-0,847), aos doentes com tuberculose pulmonar (OR 2,756; IC95% 1,273-5,967) e aos doentes infectados pelo VIH (OR 1,779; IC95% 1,087-2,912) (tabela 51).

Estes resultados reforçam a hipótese de que os doentes que nasceram fora de Portugal têm menos probabilidade de pertencer a um agrupamento molecular, quando comparados com os doentes nascidos em Portugal, sugerindo que as infecções de *Mycobacterium tuberculosis* na população estrangeira podem ser antigas e provavelmente adquiridas nos países de origem. De facto, a existência de menos casos

de tuberculose em agrupamento molecular entre os doentes estrangeiros vem evidenciar uma maior diversidade genómica, com características provavelmente endémicas nos países de origem, entre os doentes estrangeiros residentes na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

O facto de a infecção VIH estar positivamente associada a casos de tuberculose em agrupamentos moleculares (OR 1,779; IC95% 1,087-2,912) vem corroborar o que tem sido descrito sobre as novas infecções pelo *Mycobacterium tuberculosis*, em pessoas que já estão imunocomprometidas devido à infecção VIH, que podem progredir rapidamente para tuberculose-doença. De facto, parece indicar que as pessoas infectadas recentemente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, e co-infectados pelo VIH, podem desenvolver tuberculose activa muito mais rapidamente do que as pessoas não-infectadas pelo VIH. Sabe-se que nos doentes co-infectados pelo binómio Tuberculose/VIH, o risco de progressão da tuberculose latente para a forma de doença activa é da ordem dos 7,0% a 10,0% em cada ano, e de 30 a mais de 50% ao longo da vida. Comparativamente, o risco para doentes infectados apenas pelo *Mycobacterium tuberculosis* é de 10,0% ao longo da vida (World Health Organization, 1996; Daley, Small, Schechter *et al.*, 1992; Guelar, Gatell, Verdejo *et al.*, 1993; Selwyn, Sckell, Alcibes *et al.*, 1992; Johana, Hernández, Hoz, 2008).

Simultaneamente associada à infecção VIH, a forma pulmonar da tuberculose também foi um factor preditivo positivo para pertencer a um agrupamento molecular (OR 2,756; IC95% 1,273-5,967), confirmando que a avaliação do risco de tuberculose nos doentes infectados pelo VIH depende, em muito, do grau de imunossupressão. Segundo a literatura, se a tuberculose surgir cedo no decurso da infecção VIH, a tuberculose pulmonar será a sua forma mais frequente. Com o agravamento da imunossupressão, as formas extrapulmonares passam a ser as mais frequentes (De Cock, Soro, Coulibaly *et al.*, 1992).

A caracterização molecular pela técnica MIRU/VNTR realizou-se em 526 doentes, dos quais 70,3% (370/526) dos casos estavam agrupados em 85 agrupamentos moleculares. Estes resultados mostram que apenas cerca de 30,0% dos casos tiveram padrões moleculares únicos, indicando que a taxa de agrupamento molecular foi, de facto, elevada (54,2%). Assumindo que o agrupamento molecular indicia transmissão recente (Granich, Oh, Lewis *et al.*, 2005; Maguire, Dale, McHugh *et al.*, 2003; Martínez, Arnáez, Sánchez *et al.*, 2003; Van Soolingen, Borgdorff, Haas *et al.*, 1999; Haldal, Dahle, Sandven *et al.*, 2003; Hayward, Goss, Drobniewski *et al.*, 2002; Weezenbeek, Sebek, van Gerven *et al.*, 2003), estes resultados vieram corroborar o encontrado num estudo anterior, que indicava que a transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em Lisboa continua a ser uma realidade (Portugal, Barreiro, Vultos *et al.*, 2008). No entanto, a associação positiva da tuberculose/infecção VIH em agrupamento molecular observada neste estudo leva-nos a sugerir que a transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* pode estar em muito confinada a este grupo de doentes em particular. Esta hipótese é apoiada pelos 30,0% de doentes que tiveram um perfil molecular único, e também pelo facto de 43,5% (37/85) dos agrupamentos moleculares serem constituídos apenas por dois doentes, evidenciando, apesar de tudo, uma grande variabilidade genética entre as estirpes *Mycobacterium tuberculosis*, que podem ser atribuídas a reactivações endógenas.

No estudo ecológico na procura de correlação entre a taxa de incidência de tuberculose por concelho de residência e a frequência de agrupamentos moleculares não houve evidência de qualquer correlação, observando-se a diminuição da taxa de incidência com o aumento da frequência de agrupamentos moleculares. O facto de os concelhos de residência com baixa taxa de incidência de tuberculose terem doentes pertencentes a agrupamentos moleculares considerados maiores, *i.e.*, com mais de oito doentes por agrupamento, pode explicar-se pelo facto de estes concelhos terem uma população

“virgem” mais susceptível, que se infecta na sequência de prováveis contactos recentes de transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Esta hipótese alerta para a enorme importância de estudos de caracterização molecular em tempo real, nomeadamente na investigação de contactos, quando se pretende a quebra rápida da cadeia de transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (CDC, 2009).

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Conclusões

Com a *finalidade* de contribuir para um melhor conhecimento sobre a epidemiologia da tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003, estruturámos este estudo em função dos objectivos gerais e específicos apresentados no ponto 2 do capítulo 1.

Os estudos epidemiológicos fornecem informação válida aos profissionais e decisores na área da saúde. Muitas vezes, os profissionais questionam a validade dos resultados obtidos para a sua prática profissional. A importância atribuída à evidência científica disponível depende de muitos factores, de entre os quais a utilidade ou impacto daquele conhecimento específico na prestação de cuidados de saúde.

Este projecto de investigação não é mais do que um contributo epidemiológico para o estudo da transmissão da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

No entanto, e pela primeira vez, foi possível realizar um estudo de base populacional sobre a diversidade genética de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis*, isoladas de indivíduos residentes numa área geográfica bem definida e num período de tempo específico, o que permitiu responder a algumas das questões sobre o padrão de transmissão da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e sobre os factores demográficos, sócio-comportamentais e clínicos associados a essa transmissão.

Por outro lado, através da técnica captura-recaptura, foi possível, também pela primeira vez, avaliar a sensibilidade dos sistemas de vigilância epidemiológica da tuberculose existentes no nosso país, contribuindo, desta forma, para o reforço da vigilância epidemiológica da tuberculose, no que respeita ao planeamento preciso e à aplicação

rápida e específica das medidas preventivas e/ou terapêuticas a adoptar no controlo da tuberculose em Portugal.

Capítulo 4.1. Captura-recaptura para Avaliação da Sensibilidade dos Sistemas de Vigilância Epidemiológica dos Casos Incidentes por Tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

A aplicação da técnica de captura-recaptura às fontes de dados SVIG-TB, DDO e VigLab-Tuberculose permitiu conhecer a sensibilidade dos sistemas de vigilância epidemiológica dos casos incidentes por tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

Pode concluir-se que a técnica de captura-recaptura foi válida para estudar a sensibilidade dos três sistemas de vigilância epidemiológica em análise, apesar de se saber que não substituem os estudos de incidência de base populacional. Tornou-se claro que o uso da técnica de captura-recaptura melhora não só a interpretação dos dados da vigilância, como permite ainda a comparação de dados entre sistemas. De facto, o valor da comparação dos dados internacionais da vigilância epidemiológica é muito limitado, se a sensibilidade dos diferentes sistemas não for conhecida. Avaliações periódicas da sensibilidade dos sistemas de vigilância, através da técnica de captura-recaptura, são úteis para as decisões de saúde pública e essenciais para a correcta comparação nacional e internacional da informação daí resultante.

Neste estudo, nenhuma fonte de dados contemplou o número real de casos de doença existentes numa comunidade. No entanto, o conjunto das fontes de dados em apreciação demonstrou que a sensibilidade das três fontes em simultâneo foi elevada (95,0%; IC95% 92,9-96,7), podendo ser assumido que tal permite uma estimativa fiável do total

de casos incidentes de tuberculose existentes na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

Verificou-se uma grande variação da sensibilidade quando avaliada separadamente por cada uma das fontes de dados em estudo. Apesar de se saber que a sensibilidade de um sistema de vigilância epidemiológica depende da probabilidade de a doença ser reconhecida, diagnosticada e declarada, a heterogeneidade encontrada na sensibilidade dos três sistemas de vigilância em análise revelou, só por si, a importância de a avaliação dos sistemas de vigilância epidemiológica ser feita regularmente, de forma a assegurar que os sistemas cumpram os seus objectivos, aumentem a sua utilidade e assim possibilitem recomendações fundamentadas para o futuro.

O sistema DDO, quando analisado isoladamente, apenas detectou 54,3% dos casos observados de tuberculose pulmonar, do sistema nervoso central e miliar, evidenciando o que há muito já se intuía sobre a sub-notificação dos sistemas de declaração obrigatória. Ficou claramente demonstrada a dependência do sistema DDO em relação aos outros dois sistemas de vigilância em avaliação, dado que, quando sozinho, não detectou nenhum caso de tuberculose na região e no período em estudo. Este facto põe em causa a utilidade do sistema DDO na vigilância epidemiológica da tuberculose no nosso país, e abre igualmente caminho a uma reflexão profunda sobre o futuro da vigilância epidemiológica das doenças transmissíveis em geral, e da tuberculose em particular.

Constatou-se igualmente uma sensibilidade baixa do sistema VigLab-Tuberculose, tanto quando se analisaram todos os casos de tuberculose (39,4%) como quando se estudaram apenas os casos de tuberculose que realizaram o teste de susceptibilidade aos antituberculosos (77,5%). Verificou-se ainda que o VigLab-Tuberculose não detectou cerca de 10,0% dos casos de tuberculose multirresistente. Apesar disso, o sistema

VigLab-Tuberculose mostrou total independência em relação às outras duas fontes de dados, o que atesta a sua utilidade, e justifica a necessidade urgente de reforço e aperfeiçoamento, de forma a garantir a detecção de, pelo menos, todos os casos de tuberculose multirresistentes.

Capítulo 4.2. Caracterização Epidemiológica da Tuberculose na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Neste estudo, a incidência observada na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 reflecte o que tem sido o perfil da distribuição da tuberculose em Portugal nos últimos anos, isto é, um fenómeno essencialmente dos grandes centros urbanos. No entanto, quando analisadas as taxas de incidência por concelho de residência, observou-se que, em alguns concelhos, nomeadamente no concelho de Grândola, a taxa de incidência manteve-se sempre a mais elevada da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, tanto nos dois anos anteriores como nos dois posteriores ao ano de 2003, o ano sob observação.

Esta constatação impôs a realização de um estudo ecológico, para analisar a correlação entre as taxas de incidência de tuberculose em cada concelho e os respectivos índices demográficos, clínicos e de desenvolvimento. Ficou demonstrado que existe uma relação positiva entre a variação da taxa de incidência de tuberculose observada em cada concelho de residência e a variação da distribuição dos estabelecimentos prisionais ($\beta=25,595$; $p=0,001$) e também da taxa de incidência da infecção pelo VIH ($\beta=0,547$; $p=0,004$).

Assim, os resultados do estudo ecológico evidenciam a necessidade de uma vigilância activa e de uma intervenção urgente nos estabelecimentos prisionais, bem como o

delinear de uma estratégia concertada entre as entidades responsáveis para combater o binómio tuberculose/HIV em Portugal.

Capítulo 4.3. Caracterização do Padrão de Susceptibilidade aos Antituberculosos de 1.^a linha na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Neste estudo, o resultado do teste de susceptibilidade aos antituberculosos foi conhecido em 52,5% do total de doentes em observação na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

O facto de os doentes que realizaram o teste de susceptibilidade aos antituberculosos diferirem significativamente dos doentes que não realizaram o referido teste evidenciou as limitações das amostras populacionais estudadas e conduziu a uma reflexão complexa sobre a existência – ou não – de erros sistemáticos de procedimento que comprometeriam inequivocamente os resultados obtidos. Neste estudo, verificou-se que os doentes que realizaram o teste de susceptibilidade aos antituberculosos tinham características sócio-comportamentais e clínicas (doentes dependentes de álcool, de drogas, em reclusão, a viver na rua e com história de tratamento antituberculoso anterior) que constituem um risco acrescido de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Neste sentido, assumimos que os resultados obtidos neste estudo constituem o pior cenário sobre o padrão de susceptibilidade aos antituberculosos na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

Os resultados sobre o padrão de susceptibilidade aos antituberculosos mostraram que os doentes em retratamento, *i.e.*, os doentes com história de tratamento(s) anterior(es), tinham 2,6 vezes menos probabilidade de serem sensíveis aos quatro fármacos de 1.^a linha (OR 0,384; IC95% 0,174-0,848; $p=0,018$), e um risco 16 vezes superior de serem

multirresistentes (OR 15,985; IC95% 4,376-58,390). Neste sentido, este estudo revelou a importância de conhecer as resistências adquiridas durante tratamentos anteriores e realçou a pertinência de um reforço efectivo dos sistemas de vigilância laboratoriais sobre as resistências aos antituberculosos, como é exemplo o sistema VigLab-Tuberculose.

Foi igualmente possível verificar que os profissionais de saúde são um grupo profissional com um risco elevado de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O risco acrescido de tuberculose multirresistente observado nos profissionais de saúde (OR 12,339; IC95% 2,400-63,429) realça a deficiência das medidas de controlo de infecção que têm sido adoptadas na nossa prática clínica.

Capítulo 4.4. Caracterização Epidemiológica dos Agrupamentos Moleculares da Infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* observados na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003

Neste estudo, a caracterização molecular da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* foi conhecida em 29,9% dos doentes do total de doentes em observação na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003.

O facto de os doentes que realizaram a caracterização molecular diferirem significativamente dos doentes que não realizaram essa caracterização, e ainda o facto de não ter sido possível fazer as investigações epidemiológicas subsequentes, leva-nos a fazer uma interpretação cautelosa, sem no entanto minimizar a importância do estudo como um primeiro indicador a utilizar em estudos de epidemiologia molecular no futuro. Na realidade, a caracterização molecular tem sido descrita como o indicador de eleição para, a par das investigações epidemiológicas, confirmar a existência de uma

transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Assim, a análise dos agrupamentos moleculares tem sido, muitas vezes, o único instrumento a dar início a investigações epidemiológicas, a fim de se cortar a cadeia de transmissão.

Os resultados deste estudo sobre a caracterização molecular mostraram que pertencer a um agrupamento molecular está simultaneamente associado aos doentes nascidos fora de Portugal (OR 0,532; IC95% 0,334-0,847), aos doentes com tuberculose pulmonar (OR 2,756; IC95% 1,273-5,967) e aos doentes infectados pelo VIH (OR 1,779; IC95% 1,087-2,912).

Neste sentido, este estudo parece indicar que não houve transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* na população nascida fora de Portugal, sugerindo que as infecções adquiridas pela população estrangeira possam ser já antigas, e até provavelmente adquiridas nos países de origem.

A associação positiva da infecção VIH a casos de tuberculose em agrupamentos moleculares leva-nos a sugerir que a transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* pode estar, em grande parte, confinada a este grupo particular de doentes. Esta constatação é reforçada pela correlação positiva que foi encontrada no estudo ecológico sobre as variações das taxas de incidência das infecções pelo *Mycobacterium tuberculosis* e pelo VIH (secção B do capítulo de resultados) e vem reforçar o anteriormente recomendado sobre uma política estratégica concertada entre as entidades responsáveis para combater o binómio tuberculose/VIH no nosso país.

A taxa de agrupamento molecular encontrada foi elevada (54,2%), indiciando que a transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo em 2003 pode ter sido uma realidade. Apesar do viés de selecção, inerente ao estudo ter incidido maioritariamente sobre grupos de risco

acrescido, e levando, por isso, em conta que este estudo molecular abrangeu uma amostra não representativa da população total sob observação, aquela taxa pode considerar-se sobreestimada.

No entanto, assumimos que, apesar da incerteza associada às estimativas, foi possível concretizar os objectivos principais do estudo e fundamentalmente confirmar a importância de em Portugal se realizarem estudos de caracterização molecular em tempo real, nomeadamente na investigação de surtos, quando se pretende quebrar rapidamente a cadeia de transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Neste sentido, a importância da utilização da caracterização molecular na investigação foi confirmada pelo segundo estudo ecológico por nós realizado, que permitiu correlacionar as taxas de incidência de tuberculose em cada concelho de residência com a frequência de agrupamentos moleculares. Verificou-se que houve correlação (coeficiente de Pearson: $R=-0,623$, $p=0,003$) entre as taxas de incidência por concelho de residência e pertencer aos maiores agrupamentos moleculares (*i.e.* agrupamentos com mais de oito doentes por agrupamento). Estes resultados sugerem fortemente que em concelhos em que a taxa de incidência é baixa os doentes aí residentes podem pertencer a um mesmo agrupamento molecular, e, consequentemente, resultarem de uma transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Recomendações

Considerando os resultados obtidos neste trabalho como um contributo epidemiológico para o estudo da transmissão recente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, as principais áreas a desenvolver são as seguintes:

1) Desenvolvimento de um sistema integrado de vigilância epidemiológica

Com este estudo deu-se início a um processo de análise conjunta da informação clínica, epidemiológica e laboratorial resultante dos três sistemas de vigilância epidemiológica dos casos incidentes por tuberculose existentes no nosso país. De facto, e porque se pode concluir deste trabalho que o sistema DDO e o VigLab-Tuberculose em separado não cumpriram em pleno os objectivos para os quais foram desenhados, há que considerar o desenvolvimento de um sistema único, que integre a componente clínica, epidemiológica e laboratorial da vigilância nacional da tuberculose em Portugal.

Este estudo sugeriu que um sistema de vigilância único e integrado fornecerá orientações mais precisas que possibilitem uma melhoria da qualidade e utilidade do mesmo. O desenvolvimento de um sistema único de vigilância para a tuberculose no nosso país, que integre a informação clínica, a epidemiológica e também a laboratorial, tornará mais sensível a monitorização da doença e contribuirá para comparações válidas dos padrões de ocorrência e da evolução dos fenómenos detectados, quer em Portugal, quer ao nível internacional.

Na realidade, é através do estabelecimento coordenado das prioridades das diferentes componentes da vigilância, da descrição clara e concertada dos seus objectivos, da definição precisa dos casos e dos dados a colher, da uniformidade da frequência e processos de recolha, da planificação dos métodos de análise e interpretação de resultados e ainda da difusão periódica e articulada da informação tratada, que se poderá ter uma abordagem mais organizada da saúde pública em geral e da vigilância epidemiológica em particular.

Em Portugal, o processo de vigilância da tuberculose, e também de outras doenças infecciosas, terá de evoluir rapidamente, não só para responder com melhor qualidade aos desafios permanentes dos agentes etiológicos, como também para apoiar as modificações da organização dos serviços de saúde e ainda assegurar as alterações e exigências nacionais e europeias da vigilância epidemiológica.

Portugal e a União Europeia estão numa fase de viragem no que respeita à vigilância epidemiológica das doenças infecciosas. Um sistema único e integrado de vigilância epidemiológica dos casos incidentes da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* será a resposta, ao nível nacional, à Lei da Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis, presentemente a aguardar aprovação na Assembleia da República, e, ao nível europeu, ao TESSy (*The European Surveillance System, ECDC*), nos termos da Directiva 2119/98/CE da Comunidade Europeia.

2) Desenvolvimento da componente laboratorial da vigilância epidemiológica

Com este estudo, ficam claras a importância e utilidade da componente laboratorial na vigilância epidemiológica da infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*. O sistema inclui os nove laboratórios que na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo integram o Sistema Nacional de Vigilância da Resistência aos Antibacilares (Rede VigLab-Tuberculose). Para além do envio dos resultados obtidos na identificação das estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e dos resultados dos testes de susceptibilidade aos antituberculosos, estes laboratórios da Rede VigLab-Tuberculose enviaram ao INSA as estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* isoladas para posterior caracterização molecular. Apesar de todo este processo de vigilância laboratorial ser voluntário, e resultar de uma conjugação de esforços de pessoas e de instituições, seria desejável e da maior justiça obter o reconhecimento legal desta e de outras redes laboratoriais, orientadas para a vigilância epidemiológica das doenças transmissíveis.

Sem nunca pôr em causa a qualidade do diagnóstico laboratorial, é igualmente importante desenvolver o controlo de qualidade nos laboratórios portugueses de micobactérias, que, para além dos benefícios inerentes à uniformidade das metodologias laboratoriais, será um incentivo à vigilância e notificação, consolidando-se, assim, a própria rede laboratorial. Disto é exemplo o SVIG-TB, que, devido à rede TOD, é obrigado a efectuar avaliações sucessivas e a produzir recomendações e estratégias de actuação terapêutica regulares, contribuindo para a consolidação do circuito de comunicação entre os pares e, consequentemente, para a troca de informação tão necessária à vigilância epidemiológica.

3) Desenvolvimento de um programa de intervenção nos estabelecimentos prisionais

Os resultados obtidos no estudo ecológico vieram confirmar o que tem sido descrito sobre o risco acrescido de tuberculose activa nos estabelecimentos prisionais, justificando assim uma intervenção específica.

Sabe-se pouco sobre a epidemiologia da tuberculose no ambiente prisional em Portugal. No entanto, com uma estimativa de incidência de tuberculose 10-12 vezes superior à da população em geral e com cerca de 5,2% dos casos multirresistentes a ocorrerem nas prisões portuguesas (Direcção-Geral da Saúde, 2009; Covas, Brum, Portugal *et al.*, 1998), parece crucial o desenvolvimento de um programa de intervenção que permita a prevenção e controlo da transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* entre os reclusos, seus contactos próximos e funcionários prisionais em Portugal. Para o efeito, será necessário desenhar um sistema de vigilância activa que permita a detecção precoce de casos de infecção e doença à entrada e durante a reclusão, a monitorização dos tratamentos instituídos, a investigação dos contactos, bem como a avaliação das medidas ambientais preconizadas e do plano estratégico adoptado após reclusão.

4) Definição de estratégias conjuntas na luta contra a tuberculose e infecção VIH/SIDA

Os resultados obtidos no estudo ecológico confirmaram a já comprovada relação entre tuberculose e infecção pelo VIH. Esta realidade é particularmente importante no nosso país, não só porque Portugal apresenta a maior proporção do binómio tuberculose/VIH de toda a Europa, como também porque as duas infecções estão concentradas nos

mesmos grupos de risco, podendo a co-infecção tuberculose/VIH aumentar consideravelmente nestes grupos populacionais.

Atento o risco de a co-infecção tuberculose/VIH aumentar drasticamente em grupos populacionais específicos, parece pertinente recomendar que o Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose e o Programa Nacional de Luta Contra a SIDA juntem esforços e definam estratégias de intervenção comuns e complementares para combater estas duas patologias.

5) Aumento do diagnóstico laboratorial e reforço da vigilância das resistências aos antituberculosos

Segundo o Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, tem-se assistido a um aumento da cobertura dos testes de susceptibilidade aos antituberculosos em Portugal, variando entre 50,0% em 2003 e 83,0% em 2008.

São hoje consensuais as razões da eclosão de resistências: 1) as deficientes estratégias de adesão à terapêutica; 2) a incapacidade de detecção da não-adesão e, consequentemente, a incapacidade de tomar as necessárias medidas correctivas; 3) o não conhecimento de resistências prévias; 4) a prescrição de esquemas terapêuticos inadequados; 5) a junção de um único fármaco a um esquema terapêutico ineficaz; 6) a má percepção de situações clínicas que podem levar à redução dos níveis séricos dos antibióticos (má absorção ou interacção medicamentosa, infecção pelo VIH e outras comorbilidades); 7) o prolongamento injustificado de tratamentos (World Health Organization, 2008a; Grant, Gothard, Thwaites, 2008; European Centre for Disease Prevention and Control, 2008; Direcção-Geral da Saúde, 2008c).

Neste sentido, este estudo revelou a importância das resistências adquiridas durante tratamentos anteriores e, assim, justifica a necessidade urgente de Portugal reforçar a vigilância laboratorial das resistências aos antituberculosos, que permita conhecer o padrão de resistências prévias e monitorizar a qualidade dos regimes terapêuticos instituídos no nosso país. Foi com este objectivo que em 2000 se desenvolveu o Sistema Nacional de Vigilância da Resistência aos Antibacilares (VigLab-Tuberculose), divulgado pela Circular Normativa n.º 9/DT de 29 de Maio de 2000 da Direcção-Geral da Saúde.

No entanto, e de modo a prevenir o fenómeno de amplificação da resistência e a transmissão da tuberculose multirresistente, deve-se oficializar e adoptar como norma a realização sistemática dos testes de susceptibilidade aos antituberculosos no primeiro isolado de *Mycobacterium tuberculosis*, bem como a realização dos testes aos antituberculosos de 2.ª linha em todos os casos de multirresistência. Estas iniciativas foram já objecto de recomendação por parte das entidades nacionais responsáveis pela luta contra a tuberculose (Direcção-Geral da Saúde, 2008c).

Atento o exposto, e complementando o explicitado na 2.ª recomendação, cabe aqui reforçar que o sucesso do diagnóstico laboratorial passa necessariamente pela criação e consolidação de uma Rede de Laboratórios de Micobactérias. Só desta forma é que estes, em articulação e colaboração permanentes, poderão garantir os padrões adequados de boas práticas laboratoriais em termos de microscopia, exame cultural, teste de susceptibilidade aos antituberculosos e diagnóstico molecular.

6) Desenvolvimento de um sistema de vigilância sobre a transmissão nosocomial

Os resultados obtidos neste estudo sobre o risco acrescido de tuberculose multirresistente nos profissionais de saúde confirmam a necessidade de uma intervenção séria para melhor conhecer e conter a transmissão intra-hospitalar da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Em Portugal, é escassa a informação sobre a transmissão nosocomial da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Esta limita-se à detecção de casos de doença entre os profissionais, à identificação de serviços por onde transitaram doentes com o mesmo padrão molecular, que, quando conhecido, é indicador de uma eventual cadeia de transmissão, e, ainda, aos resultados dos rastreios tuberculínicos e radiológicos pouco frequentes nos funcionários.

Neste contexto, seria importante obter um compromisso por parte de quem decide para desenvolver um programa de controlo e de vigilância da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* nos serviços de saúde no nosso país, que assente essencialmente na identificação precoce da infecção nos profissionais de saúde, na avaliação do risco de transmissão nos serviços ou instituições e na monitorização da eficácia das medidas de prevenção e controlo implementadas.

7) Caracterização molecular sistemática na investigação epidemiológica de surtos

Em Portugal, a caracterização molecular de isolados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* não tem estado incluída no programa nacional de luta contra a tuberculose, e, consequentemente, não têm sido realizados estudos de epidemiologia molecular de base populacional no nosso país.

No entanto, os resultados obtidos neste estudo sugerem a pertinência de se iniciar a caracterização molecular sistemática como complemento na investigação epidemiológica de surtos, nomeadamente em grupos populacionais específicos ou comunidades fechadas (doentes co-infectados pelo binómio tuberculose/VIH; doentes com tuberculose multirresistente e extensivamente resistente; estabelecimentos prisionais; hospitais; comunidades pequenas).

Neste sentido, já foram tomadas algumas medidas por parte das entidades nacionais responsáveis pela luta contra a tuberculose, ao recomendarem a caracterização molecular das estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes, no âmbito do Programa Nacional para a Gestão da Tuberculose Multirresistente (Direcção-Geral da Saúde, 2008c).

Em geral, a epidemiologia molecular permite a monitorização dos programas de controlo da tuberculose e permite ainda seguir a cadeia de transmissão da infecção numa comunidade de larga escala e até no mundo, através de redes laboratoriais internacionais existentes para o efeito. No entanto, só a conjugação dos resultados obtidos com a caracterização molecular de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* e com a investigação epidemiológica clássica poderá oferecer as bases para aumentar o nosso conhecimento sobre a patogénese e transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, fornecendo informação crucial sobre os determinantes e o potencial de propagação e evolução da tuberculose.

Como conclusão final, julgamos que este estudo terá cumprido a finalidade a que se propôs, e entendemos que as conclusões e recomendações aqui sugeridas constituem uma linha de acção exequível e com validade metodológica suficiente para integrar a luta contra a tuberculose em Portugal.

Cumpre-nos ainda dizer que o tempo não está do nosso lado. Os dados mostram que não há espaço para complacências e que a intervenção é urgente. O flagelo silencioso da tuberculose, mais pandémica e bem menos mediática do que outras doenças, não pode continuar. Sabemos que a luta contra a tuberculose nunca será fácil enquanto houver fome, miséria e sub-desenvolvimento. No entanto, a facilidade com que, muitas vezes, a tuberculose pode ser vencida só deve acentuar a responsabilidade dos que podem fazer mais e melhor.

BIBLIOGRAFIA

Adler JJ, Rose DN. Transmission and pathogenesis of tuberculosis, pp129-140. In: William N. Rom and Stuart M. Garay. Tuberculosis. Nova Iorque: Little Brown and Company, 1996.

Alland D, Whittam TS, Murray MB *et al.* Modeling bacterial evolution with comparative-genome-based marker systems: application to *Mycobacterium tuberculosis* evolution and pathogenesis. J Bacteriol 2003;185(11):3392-3399).

Alland GE, Kalbut GE, Moss AR *et al.* Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiological methods. N. Engl. J. Med. 1994; 330:1710-1716.

Allix C, Supply P and Fauville-Dufaux M. Utility of fast mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat genotyping in clinical mycobacteriology analysis. Clinical Infectious Diseases 2004;39:783-789.

Almeida AR. A Tuberculose: Doença do Passado, do Presente, e do Futuro. Monografia. Ed. Laboratórios Bial, 1994.

Barnes PF and Cave MD. Molecular epidemiology of tuberculosis. The New Engl J Med 2003;349:1149-1156.

Bates JH, Stead WW. The History of Tuberculosis as a global Epidemic. Med Clin North Am 1993;77(6):1205-1217.

Beddall AC, Hill FGH, George RH *et al.* Unusually high incidence of tuberculosis among boys with haemophilia during an outbreak of the disease in hospital. J Clin Pathol 1985;38:1163-1165).

Behr MA, Warren SA, Salamon H *et al.* Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999;353:444-449.

Bifani P, PliKaytis BB, Kapur V *et al.* Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. JAMA 1996;275:452-457.

Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE *et al.* Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. Trends Microbiol 2002; 10: 45-52).

Briz T. Controlo da Tuberculose. Apreciação crítica epidemiológica relativa a 2006/2007. Observatório Português dos Sistemas de Saúde, 26 de Setembro de 2008.

Bur S, Golub JE, Armstrong JA *et al.* Evaluation of an extensive tuberculosis contact investigation in an urban community and jail. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:S417-423.

Cain KP, Benoit SR, Winston CA *et al.* Tuberculosis Among Foreign-Born Persons in the United States. *JAMA* 2008;300(4):405-412.

Centers of Disease Control. *MMWR* 1988; 37(suppl nº S-5).

CDC. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons: Florida and New York, 1986-1991. *MMWR* 1991;40:585-590.

CDC. Prevention and control of tuberculosis among homeless persons: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1992;41(RR-5).

CDC. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992;41(RR-11):38-44.

CDC. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1995;44(RR-11):18-34.

CDC. Recommendation for prevention and control of tuberculosis among foreign-born persons: Report of the Working Group on Tuberculosis among Foreign-born Persons. *MMWR* 1998;47(RR-16).

Centers of Disease Control. *MMWR* 2001; 50(RR13).

CDC. Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005. *MMWR* 2005;54(RR-17):1-145.

CDC. Tuberculosis transmission in a homeless shelter population – New York, 2000-2005. *MMWR* 2005;54(06):149-152.

CDC. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006;55(11):301-305.

CDC. Investigation of Genotype Cluster of Tuberculosis Cases – Detroit, Michigan, 2004-2007. *MMWR* 2009;58(09):226-229.

Chao A, Tsay PK, Lin SH. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Statist. Med.* 2001;20(3):3123-3157.

Chia S, Karim M, Elwood RK *et al.* Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. J Tuberc Lung Dis 1998;2(12):989-991.

Clark CM, Li J, Driver CR *et al.* Risk factors for drug-resistant tuberculosis among non-US-born person in New York city. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9(9):964-969.

Cohn DL. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: renewed opportunity for tuberculosis control. Clinical Infectious Diseases 2000;31:120-124.

Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS *et al.* Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. JAMA 1994;271:698-702.

Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol 1974;99:131-138.

Corbett EL, Watt CJ, Walker N *et al.* The Growing Burden of Tuberculosis. Global trends and Interactions with the HIV Epidemic. Arch Intern Med 2003;163:1009-1019.

Cortés Blanco M, Larrosa Montanés A, Ladrero Blasco MO *et al.* Evaluación da la vigilancia epidemiológica de la tuberculose pulmonar en la provincia de Zaragoza durante el año 1999. Bol Epidemiol Semanal 2002; 10(3):17-24.

Costeira J, Pina J. A tuberculose multirresistente e a rainha vermelha - A rapidez do diagnóstico é decisiva. Ver Port Pneumol 2007;XIII(6):869-877.

Cousins DV, Bastida R, Cataldi A *et al.* 2003. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. International J Syst and Evol Microbiol 2003;53:1305-1314).

Covas MJ, Brum L, Portugal I, Bernardo JL, Viveiros M, David H, Ferrinho P. Estudo epidemiológico de um surto de tuberculose multirresistente na Área Metropolitana de Lisboa. Rev Port D Infec 1998;21(1-2):38-43.

Cowan LS, Diem L, Monson T *et al.* Evaluation of a two-step approach for large-scale, prospective genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the United States. Journal of Clinical Microbiology 2005; 43:688-695.

Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1460-1462.

Daley CL, Small PM, Schechter GF *et al.* An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the Human Immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:231-235.

Dannenberg AM Jr. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989;11 (Supp 2):S369-S378.

David HL, Brum L, Prieto E. Manual de Micobacteriologia em Saúde Pública: Princípios e Métodos. Instituto de Higiene e Medicina Tropical/Universidade Nova de Lisboa Ed., 1994.

David HL. The bacteriology of mycobacteriosis. US Department of Health, Education and Welfare, Center from Disease Control, DHEW publication (CDC), 1976;76:8316.

De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM *et al.* Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan África. *J Am Med Assoc* 1992;268:1581-1587.

Desenclos JC, Bijkerk H, Huissman J. Variations in national infectious diseases surveillance in Europe. *Lancet* 1993; 341:1003-1006.

Desenclos JP, Hubert B. Limitations to the universal use of capture-recapture methods. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1322-1323.

Diel R, Seidler A, Nienhaus A *et al.* Occupational Risk of Tuberculosis Transmission in Low Incidence Area. *Respiratory Research* 2005;6:35-45.

Direcção-Geral da Saúde. Centro de Referência para a Tuberculose Multirresistente (CRTMR); Circular informativa nº14/DT de 5 de Junho de 2007.

Direcção-Geral da Saúde (2008a). Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Detecção rápida da Tuberculose Multirresistente. Circular normativa nº12/DSCS/PNT de 17 de Julho de 2008.

Direcção-Geral da Saúde (2008b). Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Tuberculose Multirresistente - Orientações Técnicas para o Controlo, Prevenção e Vigilância em Portugal. Doc DGS/PNT/CRNMR/2008.2.

Direcção-Geral da Saúde (2008c). Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. As 15 Recomendações para a Gestão da Tuberculose Multirresistente. Doc DGS/PNT/CRTMR/2008.001.

Direcção-Geral da Saúde (2008d). Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Ponto da situação epidemiológica e de desempenho em 2007: DGS-PNT, 2008.

- Direcção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Ponto da situação epidemiológica e de desempenho em 2008: DGS-PNT, Março de 2009.
- Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M *et al.* Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit for HIV-infected patients JAMA 1992;267:2632-2634.
- Drobniewski F, Balabanova Y, Nikolayevsky V *et al.* Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. JAMA 2005;293(22):2726-2731.
- Duarte R, Amado J, Lucas H *et al.* Tratamento da tuberculose latente: Revisão das normas, 2006. Rev Port Pneumol 2007;XIII(3):397-418.
- Dye C, Watt CJ, Bleed DM. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. JAMA 2005;293(22):2767-2775.
- ECDC. Framework action plan to fight tuberculosis in the European Union. Stockholm, February 2008.
- Edlin BR, Tokars JL, Grieco MH *et al.* An outbreak of multidrug resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992;23:1514-1521.
- Ellner JJ. Review: The immune response in human tuberculosis – implications for tuberculosis control. JID 1997;176:1351-1359).
- Encinas SJ, Villahoz PA, Puerta JL. Vigilancia epidemiológica de la tuberculosis pulmonar atendida em el nivel especializado a partir de dos fuentes de informacion, Valladolid. Rev Esp Salud Publica 2003; 77(2):211-220.
- Encyclopedia of Biostatistics, vol 1, 2nd ed. 1998. John Wiley & Sons.
- Engel HW. Mycobacteriophages and phage typing. Annales de Microbiologie 1978;129:75-90.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Framework Action Plan for Fight Tuberculosis in the European Union. Stockholm; 2008. Disponível em http://ecdc.europa.eu/pdf/080317_TB_Action_plan.pdf
- Flynn JL, Chan J. Immunology of Tuberculosis. Annual Review of Immunology 2001;19:93-129.
- Flynn JL, Chan J. Tuberculosis: Latency and Reactivation. Infection and immunity 2001;69:4195-4201.
- Fok A, Numata Y, Schulzer M *et al.* Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12(5):480-492.

- Fonseca Antunes A. Epidemiologia da Tuberculose: Compreender para Agir. *In* A Tuberculose na Viragem do Milénio. Ed. Lidel, Lisboa, 2000.
- Frothingham R, Meeker-O'Connell WA. Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem repeats. *Microbiology* 1998;144:1189.
- Furtado C, Brum L (em nome da Rede VigLab-Tuberculose). Vigilância Laboratorial da Resistência aos Antibacilares em Portugal em 2000-2001. *Rev Port Pneumol* 2003; IX(4):279-291.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-1580.
- Granich RM, Oh P, Lewis B *et al.* Multidrug resistance among persons with tuberculosis in California, 1994-2003. *JAMA* 2005;293(22):2732-2739.
- Grant A, Gothard P, Thwaites G. Managing Drug Resistant Tuberculosis. *BMJ* 2008;337:564-569.
- Greifinger R, Keehfus C, Grabau J. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system-New York, 1991. *MMWR* 1992;28:507-509.
- Guelar A, Gatell JM, Verdejo J *et al.* A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1345-1349).
- Haas K, Haas SS. The origins of *Mycobacterium tuberculosis* and the notion of its contagiousness pp. 3-19. *In* Tuberculosis by William N. Rom and Stuart M. Garay. 1996 Little Brown and Company, NY.
- Haddad MB, Wilson TW, Ijaz K *et al.* Tuberculosis and homelessness in the United States, 1994-2003. *JAMA* 2005;293(22):2762-2766.
- Hannan MM, Peres H, Maltez F *et al.* Investigation and control of a large outbreak of multi-drug resistant tuberculosis at a central Lisbon hospital. *J Hosp Infection* 2001;47:91-97.
- Hayward AC, Darton T, Van-Tam JN *et al.* Epidemiology and Control of Tuberculosis in Western European Cities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(8):751-757.
- Hayward AC, Goss S, Drobniewski *et al.* The molecular epidemiology of tuberculosis in inner London. *Epidemiol Infect* 2002;128:175-184.

Heldal E, Dahle UR, Sandven P *et al.* Risk factors for recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. Eur Respir J 2003;22:634-642.

Herzog H. History of tuberculosis. Respiration 1998;65:5-15.

Hook EB, Ronald RR. Accuracy of alternative approaches to capture-recapture estimates of disease frequency: internal validity analysis of data from five sources. Am J Epidemiol 2000;152(8):771-779.

Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. Epidemiol Rev 1995; 17:243-264.

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis: regression modelling of time to event data. 1999. Wiley Series in Probability and Statistics.

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2000. Wiley Series in Probability and Statistics.

Hutton MD, Stead WW, Cauthen GM *et al.* Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess. J Infect Dis 1990;161:286-295.

International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. Am J Epidemiol 1995; 142 (10).

Jansson A, Arneborn M, Ekdahl K. Sensitivity of the swedish statutory surveillance system for communicable diseases 1998-2002, assessed by the capture-recapture method. Epidemiol Infect 2005; 133: 401-407.

Johana E, Hernández M, Hoz F. Molecular Epidemiology of Tuberculosis in Bogotá in Clinical Isolates obtained over an 11-year Period. Rev Salud Pública 2008;10(1):126-136.

Joshi R, Reingold AL, Menzies D *et al.* Tuberculosis among Health-Care Workers in Low and Middle-Income Countries: A Systematic Review. PLoS Med 2006;3(12):2376-2391.

Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A *et al.* Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. J Clin Microbiol 1997;35:907-914).

Kaye K, Frieden TR. Tuberculosis control: the relevance of classic principles in an era of acquired immunodeficiency syndrome and multidrug-resistance. Epidemiol Rev 1996;18:52-63.

Kenyon TA, Ridzon R, Luskin-Hawk R *et al.* A nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis. Ann Intern Med 1997;127:32-36.

- Kim SJ, Hong YP, Lew WJ *et al.* Incidence of pulmonar tuberculosis among diabetics. *Tuberc Lung Dis* 1995;76:529-553.
- Kremer K, An BK, Yip PC *et al.* Use of variable-number tandem-repeat typing to differentiate *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family isolates from Hong Kong and comparison with IS6110 restriction fragment length polymorphism typing and spoligotyping. *J Clin Microbiol* 2005; 43:314-320.
- Kunst H. Diagnosis of latent tuberculosis infection: the potential role of new technologies. *Respiratory Medicine* 2006;100:2098-2106.
- Last JM. Dictionary of Epidemiology. Ed. Oxford University Press, Oxford, 2001.
- Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune response to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for TB control. *AIDS* 2005;19(11):1113-1124.
- Leon-Bernardo J, Galiano A, Brum L *et al.* Tuberculose multi-resistente. A propósito de um caso clínico de reinfeção exógena adquirida no meio profissional. *Rev. Port. Pneum.* 1998; IV (3):319-325.
- Lonnroth K, Williams BG, Stadlin S *et al.* Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:289-300).
- Lundgren R, Norrman E, Asberg I. Tuberculosis infection transmitted at autopsy. *Tubercle* 1987;68:147-150.
- Madariaga M, Lalloo UG, Swindells S. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *The American Journal of Medicine* 2008;121(10):835-844.
- Maguire H, Dale JW, McHugh TD *et al.* Molecular epidemiology of tuberculosis in London 1995-7 showing low rate of active transmission. *J Clin Pathol:Mol Pathol* 2003;56:121-126.
- Maltez F, Cachado P, Martins T *et al.* Extensively Drug-Resistant Tuberculosis - case analysis 2003-2007. 17th International AIDS Conference 2008, Mexico City, Abstract MOPDB207.
- Marshall RJ. Scale rectangle diagrams can be used to visualize clinical and epidemiological data. *J Clin Epidemiol* 2005 Oct;58(10):974-81.
- Martínez JI, Arnáez AA, Sánchez FC *et al.* Patrones de transmisión da la tuberculosis en un área sanitaria de Madrid. *Rev Esp Salud Pública* 2003;77:541-551.

- Mayoral Cortés JM, García Fernández M, Varela Santos MC *et al.* Incidence of pulmonar tuberculosis and HIV coinfection in the province of Seville, Spain, 1998. *European Journal of Epidemiology* 2001; 17:737-742.
- McAdam RA, Hermans PWM, van Soolingen D *et al.* Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* insertion sequence belonging to the IS3 family. *Molecular Microbiology* 1990; 4:1607-1613.
- Mitchison DA, Wallace JG, Bhatia AL *et al.* A comparison of the virulence in guinea pigs of South Índia and British tubercle bacilli. *Tubercle* 1960;41:1-22).
- Murry M, Nardell E. Molecular epidemiology of tuberculosis: achievements and challenges to current knowledge. *WHO Bulletin* 2002;80(6):477-482.
- Nakajima H. Tuberculosis: a global emergency. *World Health* 1993; 46:3).
- Narain JP, Ravigliione MC, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle and Lung Disease* 1992;73:311-321.
- Nerlich AG, Haas CJ, Zink A, Szeimies U, Hagedorn HG. Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. *Lancet* 1997, 350(9088):1404.
- Nettleman MD. Multidrug-resistant tuberculosis-news from the front. *JAMA* 2005;293 (22):2788-2790.
- Nguyen LN, Gilbert GL, Marks GB. Molecular epidemiology of tuberculosis and recent developments in understanding the epidemiology of tuberculosis. *Respirology* 2004;9:313-319).
- Núcleo de Tuberculose e Direcção de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas da Saúde da DGS; Instituto Nacional de Estatística.
- O'Brien RJ, Perrins JH. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infection: the promise and the reality. *AIDS* 1995;9:665-673.
- Oeltmann JE, Kammerer JS, Pevzner ES *et al.* Tuberculosis and substance abuse in the United States, 1997-2008. *Arch Intern Med* 2009;169(2):189-197.
- Ohkado A, Nagamine M, Murase Y *et al.* Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in an urban area in Japan, 2002-2006. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(5):548-554).
- Ordway D e Ventura F. Interações Imunológicas e clínicas – tuberculose e VIH (I). *Mundo Médico* 2001a, 15:109-112.

- Ordway D e Ventura F. Interações Imunológicas e clínicas – tuberculose e VIH (II). Mundo Médico 2001b, 16:102-105.
- Paulo Lucas da Fonseca. Índices de Desenvolvimento Concelhio. Revista de Estatística, 2.º quadrimestre 2002.
- Pestana, Eduarda. A tuberculose em grupos epidemiológicos particulares. *In* A Tuberculose na Viragem do Milénio. Ed. Lidel, 2000, Lisboa.
- Pina J. A Tuberculose através dos seus Marcos Históricos. *In* A Tuberculose na Viragem do Milénio. Ed. Lidel, 2000, Lisboa.
- Portugal I, Barreiro L, Vultos T *et al.* Molecular Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Lisbon. Rev Port Pneumol 2008;XIV(2):239-259.
- Portugal I, Brum L, Viveiros M *et al.* Tipificação genética de estirpes multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas na região de Lisboa. Rev. Por. D. Infec. 1998;21(1-2):54-59.
- Portugal I, Covas MJ, Brum L *et al.* Outbreak of multiple drug-resistant tuberculosis in Lisbon: Detection by restriction length polymorphism analysis. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3(3):207-213).
- Portugal I, Barreiros L, Vultos T *et al.* Epidemiologia molecular de *Mycobacterium tuberculosis* em Lisboa. Rev. Port. Pneum. 2008; XIV (2):239-259).
- Powell DA. Latent tuberculosis needs attention. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162(5):489-490.
- Rastogi N, Legrand E, Sola C. The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis. Rev sci tech Off int Epiz 2001;20(1):21-54).
- Raviglione MC. Facing Extensively Drug-Resistant Tuberculosis - A Hope and a Challenge. N Engl J Med 2008;359(6):636-638.
- Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. Arch Intern Med 1979;139:337-339.
- Reid A, Scano F, Getahun H *et al.* Toward universal Access to HIV prevention, treatment, care and support: the role of tuberculosis/HIV collaboration. Lancet Infect Dis 2006;6(8):483-495.
- Reintjes R, Termorshuizen F, van de Laar MJW. Assessing de sensitivity of STD surveillance in the Netherlands: an application of the capture-recapture method. Epidemiol Infect 1999; 122:97-102.

Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW *et al.* Epidemiology of tuberculosis in United States. *Epidemiol Rev* 1989;11:79-98.

Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM. Extrapulmonar tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:347-351.

Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione M *et al.* Tuberculosis control in Europe and International migration. *Eur Respir J* 1994;7:1545-1553.

Rieder HL. Epidemiological basis of tuberculosis control, 1st edition 1999.

Rocha M, Pereira S, Barros H, Seabra J. Does pulmonary tuberculosis changes with ageing?. *Int J Tuberc Dis* 1997;1(2):147-151).

Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and military tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22:1154-1158.

Roth A, Fisher M, Hamid ME *et al.* Differentiation of phylogenetically related slowly growing mycobacteria based on 16S-23S rRNA gene internal transcribed sequences. *J Clin Microbiol* 1998;38:139.

Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 1998, Philadelphia.

Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra J *et al.* Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-columbian Peruvian mummy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91; 1091-1094.

Schwartz F, Singh S, Small PM. *tuberculosis* transmission in a state correctional institution-California, 1990-1991. *MMWR* 1992;41:927-929.

Selwyn PA, Sckell BM, Alcades P *et al.* High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992;268(4):504-509.

Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, Walker AT, Friedland GH. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989 Mar 2;320(9):545-50.

Shah NS, Pratt R, Armstrong L *et al.* Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the United States, 1993-2007. *JAMA* 2008;300(18):2153-2160.

Shah NS, Wright A, Drobniewski F *et al.* Extreme drug resistance in tuberculosis: global surveillance of supranational reference laboratories for *Mycobacterium tuberculosis* with resistance to second-line drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(Suppl 1):S77.

Skuce RA, McCorry TP, McCarroll JF *et al.* 2002. Discrimination of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria using novel VNTR-PCR targets. *Microbiology* 2002;148:519-528.

Slama K, Chiang CY, Enarson DA *et al.* Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(10):1049-1061).

Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC *et al.* The Epidemiology of Tuberculosis in San Francisco - A Population-Based Study Using Conventional and Molecular Methods. 1994;330(24):1703-1709.

Stead WW, Lofgren JP. Does risk of tuberculosis increase in old age? *J Infect Dis* 1983;147:951-955.

Strachan DP, Powell KJ, Thaker A *et al.* Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrants south London Asians. *Thorax* 1995;50:175-180.

Supply P, Allix C, Lesjean S *et al.* Proposal for standardization of optimized Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2006;44:4498-4510.

Supply P, Lesjean S, Savine E *et al.* Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Microbiol* 2001;39(10):3563-3571.

Supply P, Magdalena J, Himpens S and Locht C. Identification of novel intergenic repetitive units in a mycobacterial two-component system operon. *Molecular Microbiology* 1997;26:991-1003.

Supply P, Mazars E, Lesjean S *et al.* Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome. *Molecular Microbiology* 2000; 36:762-771.

Thierry D, Brisson-Noel A, Vincent-Levy-Frebault V. Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* insertion sequence, IS6110, and its application in diagnosis. *Journal of Clinical Microbiology* 1990; 28:2668-2673.

Torgal-Garcia, Jorge. Para um diagnóstico serológico precoce da lepra e da tuberculose. Diss. doutoramento. Universidade Nova de Lisboa, 1990.

- Tverdal A. Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 1986;69:355-362).
- Vallway, Sanchez, Shinnick TF. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N Eng J Med* 1998;338:633-639).
- Van Deutekom H, Hoijng SP, Haas PEW *et al.* Clustered tuberculosis cases – do they represent recent transmission and can they be detected earlier?. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:806-810.
- Van Deutekom, Supply R, Haas PEW *et al.* Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* by mycobacterial interspersed repetitive unit – variable-number tandem repeat analysis, a more accurate method for identify epidemiological links between patients with tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4473-4479).
- Van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT *et al.* Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31:406-409.
- Van Soolingen D, Borgdorff MW, Haas PEW *et al.* Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide study from 1993 through 1997. *J Inf Dis* 1999;180:726-736.
- Van Soolingen D, Hermans PW, de Haas PE *et al.* Occurrence and stability of insertion sequences in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: evaluation of an insertion sequence-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29:2578–2586.
- Van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas PE *et al.* A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, *canetti*: Characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol* 1997;47:1236-1245).
- Van Soolingen D, Kremer K, Vynnycky E. New perspectives in the epidemiology of tuberculosis, p. 17-45. *In* S.H.E. Kaufmann and H. Hahn (ed.) 2003, *Mycobacteria and TB*. Karger, Basel, Switzerland.
- Van Soolingen D, Qian L, Haas PEW *et al.* Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. *J Clin Microbiol.* 1995;33:3234-3238.
- Van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *J Intern Med* 2001;249:1-26.
- Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:73-76.

Vilarica AS, Gomes C, Pina J. Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente - Epidemiologia e factores preditivos. Rev Por Pneumol 2008;XIV(6):829-842.

Weezenbeek CS, Sebek MM, van Gerven PJ *et al.* Tuberculosis contact investigation and DNA fingerprint surveillance in the Netherlands: 6 years' experience with nation-wide cluster feedback and cluster monitoring. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7(12):S463-S470.

World Health Organization. TB/VIH Manual Clínico. World Health Organization, 1996. Document WHO/TB/96.200(P).

World Health Organization. Tuberculosis Control in Prisons. A Manual for Programme Managers. WHO Report 2000. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000. Document WHO/CDS/TB/2000.281.

World Health Organization. Extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Weekly Epidemiol Rec 2006;81:430-432.

World Health Organization and UNAIDS. Policy Guidelines Collaborative TB and HIV Services for Injecting and other Drugs Users: an Integrated Approach. World Health Organization, 2008. Document WHO/HTM/TB/2008.404 and WHO/HIV/208.750.

World Health Organization. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World: Fourth Global Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008a. Document WHO/HTM/TB/2008.394.

World Health Organization. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financy: WHO Report 2008b. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008. Document WHO/HTM/TB/2008.393).

Yu G, Hsieh C, Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonar tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. Tubercle 1988;69:105-112

Zaza S, Blumberg HM, Beck-Sague C *et al.* Nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis*: role of health care workers in outbreak propagation. J Infect Dis 1995; 172:1542-1549

ANEXOS

Anexo 1

 Programa Nacional de Tuberculose PNT DIRECÇÃO GERAL DA SAÚDE Ministério da Saúde REGISTO DE CASO DE TUBERCULOSE		1 Código da Unidade de Saúde <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 2px;"></div> Cole a vinheta da U de Saúde		Processo na U Saúde <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 2px;"></div> Cartão de Utente <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 2px;"></div> Transferido, já registado, de outra U Saúde <input type="checkbox"/>	
--	--	---	--	---	--

Formulário 1 Registo de um caso de Tuberculose, confirmado ou provável, caso novo ou retratamento

2 Identificação Nome <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>					
Sexo		Data Nascimento			
M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>			
País Origem		Desc		Cidadania	
<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>		<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>		<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>	
Residência		C. P.		Concelho	
<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>		<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>		<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>	
Freguesia		<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>			

3 Profissão Desempregado (Nos últimos 24 meses) <input type="checkbox"/> Especifique a Instituição de Saúde (se for profissional no SNS) <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>		Área de Actividade Serviço Nac. Saúde (SNS) <input type="checkbox"/> Residências Comunitárias <input type="checkbox"/> Outros Cuidados de Saúde <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/>		Profissão / Ocupação (Nos últimos 24 meses) <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>	
---	--	---	--	---	--

4 Detecção Estado Vital à data do Registo: Vivo <input type="checkbox"/> Falecido <input type="checkbox"/>		Meio de Detecção: Rastreio Passivo-Sintomas <input type="checkbox"/> Rastreio Outros Grupos <input type="checkbox"/> Rastreio de Contactos <input type="checkbox"/> Rastreio Univ. 10-15 anos <input type="checkbox"/> Outro Meio de Detecção: <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>		Diagnóstico Pós-mortem <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/>	
Início dos Sintomas <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Desc. <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>		Rastreio dos contactos Número de coabitantes seleccionados para rastreio <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>			

5 Patologias Associadas Infecção VIH <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Insuf. Renal Crónica - Diálise <input type="checkbox"/> Outra <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>					
---	--	--	--	--	--

6 Factores de Risco SIM NÃO DESCONHECIDO DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DEPENDÊNCIA DE DROGAS IV <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DEPENDÊNCIA DE OUTRAS DROGAS <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> RECLUSÃO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> SEM ABRIGO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> RESIDÊNCIA COMUNITÁRIA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OUTRO FACTOR DE RISCO ACTUAL <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>			7 BCG 1ª Inoculação Tem <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Não Tem <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Desc. <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div> Última Revacinação Tem <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Não Tem <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Desc. <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div> Cicatriz vacinal Tem <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Não Tem <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Desc. <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>		
---	--	--	--	--	--

8 Prova de Mantoux Actual Tem <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Não tem <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Desc. <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div> Resultado <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> mm					
---	--	--	--	--	--


9 Apresentação clínica TUBERCULOSE NÃO ACTIVA <input type="checkbox"/> TB-INFEÇÃO <input type="checkbox"/>		TB DOENÇA-LOCALIZAÇÃO PRINCIPAL SECUNDÁRIA PULMONAR/TRAGUEOBRÔNQUICA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> PLEURAL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> LINFÁTICA INTRATORÁCICA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> LINFÁTICA EXTRATORÁCICA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> VERTEBRAL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OSTEOARTICULAR NÃO VERTEBRAL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		TB DOENÇA-LOCALIZAÇÃO PRINCIPAL SECUNDÁRIA MENINGITE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TB DO SNC NÃO MENINGITE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> GÊNITO-URINÁRIA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> PERITONEAL / DIGESTIVA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DISSEMINADA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OUTRA LOCALIZAÇÃO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		Radiografia do Tórax NORMAL <input type="checkbox"/> CAVITADA <input type="checkbox"/> NÃO CAVITADA <input type="checkbox"/> DESCONHECIDA <input type="checkbox"/>	
---	--	---	--	---	--	--	--

10 Exames MICROSCOPIA INICIAL Produto Biológico <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div> Data da colheita <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Resultado Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desc. <input type="checkbox"/>			CULTURA INICIAL <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div> Resultado Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desc. <input type="checkbox"/>			EXAME ANATOMO PATOLÓGICO <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div> Resultado Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desc. <input type="checkbox"/>		
---	--	--	--	--	--	---	--	--

11 Tratamento Tratamento Anterior Resultado do último tratamento Completado <input type="checkbox"/> Interrompido ou abandono <input type="checkbox"/> Insucesso Terapêutico <input type="checkbox"/> Evolução para Caso Crónico <input type="checkbox"/> Resultado Desconhecido <input type="checkbox"/>		DATA DE INÍCIO DO TRATAMENTO OU DO DIAGNÓSTICO ACTUAL <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> ANO DO ÚLTIMO TRATAMENTO <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div> Número de meses previsto para o tratamento actual <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>		TRATAMENTO ACTUAL ANTIBIÓTICOS-REGIME INICIAL H <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> Capr <input type="checkbox"/> Cef <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> Tiac <input type="checkbox"/> Eto <input type="checkbox"/> PAS <input type="checkbox"/> Z <input type="checkbox"/> Kan <input type="checkbox"/> Cipr <input type="checkbox"/> Rifb <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> Amic <input type="checkbox"/> Oflo <input type="checkbox"/> Clof <input type="checkbox"/> TOMA OBS. DIRECTAMENTE (TOD) SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> DESC. <input type="checkbox"/>			
---	--	---	--	--	--	--	--

Mod. 145.18 / DGS 2000

Anexo 2

 <p>Programa Nacional de Tuberculose PNT DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE Ministério da Saúde REGISTO DE CASO DE TUBERCULOSE</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;"> <p>1 Código da Unidade de Saúde</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: flex; justify-content: space-between;"> Cole a vinheta da U de Saúde </div> </div> <div style="width: 35%;"> <p>Processo na U de Saúde</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: flex; justify-content: space-between;"> Cartão de Utente </div> </div> </div>
--	--

Formulário 2 **Dados complementares ao registo de caso e declaração de termo de tratamento**

Nome:

10 Exames Referentes apenas aos casos com microscopia ou cultura positivas na expectoração

MICROSCÓPIA	<p>Fase da Microscopia Positiva (M+)</p> <p>Data da Primeira Positiva: </p> <p>Data da Última Positiva: </p>	<p>Fase da Microscopia Negativa (M-)</p> <p>Data da Primeira Negativa: Não Tem <input type="checkbox"/></p> <p>Data da Negativa no Último Mês: Não Tem <input type="checkbox"/></p>
CULTURA	<p>Fase de Cultura Positiva (C+)</p> <p>Data da Primeira Positiva: </p> <p>Data da Última Positiva: </p>	<p>Fase de Cultura Negativa (C-)</p> <p>Data da Primeira Negativa: Não Tem <input type="checkbox"/></p> <p>Data da Negativa no Último Mês: Não Tem <input type="checkbox"/></p>

12 Estirpe e Antibiograma

Antibiograma inicial Desconhecido ☐ Não Tem ☐ Tem ☐ Data da Cultura Correspondente:

Sensibilidade	H	R	Z	E	S	Tiac	Kana	Amic	Capr	Eto	Cipr	Oflo	Cicl	PAS	Rifb	Cidf	Outra
Resistência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Último antibiograma de controlo Desconhecido ☐ Não Tem ☐ Tem ☐ Data da Cultura Correspondente:

Sensibilidade	H	R	Z	E	S	Tiac	Kana	Amic	Capr	Eto	Cipr	Oflo	Cicl	PAS	Rifb	Cidf	Outra
Resistência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Identificação da estirpe Tem ☐ Não Tem ☐ Desconhecido ☐

Micobactéria: Mycobacterium Tuberculosis Complex ☐ Espécie:

13 Tipagem Molecular

Tem ☐ Não Tem ☐ Desconhecido ☐ Data:

Biótipo: A1 ☐ A2 ☐ A3 ☐ B ☐ C ☐ D ☐ P ☐ Outro ☐

14 Serologia VIH

Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhecido ☐

15 Final do Tratamento

<p>Toxicidade Relevante</p> <p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p> <p>Desconhecida <input type="checkbox"/></p>	<p>Termo do Tratamento</p> <p>Data do Termo do Tratamento: Transferência ou Emigração <input type="checkbox"/></p> <p>Motivo do Termo do Tratamento</p> <p>Tratamento Completado <input type="checkbox"/> Crónico <input type="checkbox"/></p> <p>Interrupção ou Abandono <input type="checkbox"/> Morte <input type="checkbox"/></p> <p>Insucesso Terapêutico <input type="checkbox"/> Diagnóstico não Sustentado <input type="checkbox"/></p>
---	--

Rastreio de Contactos N.º de Contactos Rastreados:

O Médico:

Código do Médico

Escreva o Código ou cole a vinheta


Código do Médico

Escreva o Código ou cole a vinheta

Mod. 145.11 / DGS 2020

Anexo 3

Se não utiliza máquina de escrever use estilográfica sobre superfície dura

 MINISTÉRIO DA SAÚDE Direcção-Geral de Saúde		DECLARAÇÃO OBRIGATÓRIA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS		ANO DE NOTIFICAÇÃO N.º DE ORDEM N.º DE CASO
DESIGNAÇÃO DA DOENÇA AGENTE SEROGRUPO			CÓDIGO DA DOENÇA (CID-10)	
CASO: SUSPEITO <input type="checkbox"/> PROVÁVEL <input type="checkbox"/> CONFIRMADO <input type="checkbox"/>		COM BASE EM: CLÍNICA <input type="checkbox"/> EXAMES LABORATORIAIS <input type="checkbox"/> OUTRO <input type="checkbox"/> Qual?		HOUVE MAIS CASOS DA MESMA DOENÇA QUE POSSAM ESTAR RELACIONADOS? NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> QUANTOS
DATA DO INÍCIO DOS SINTOMAS ORIGEM PROVÁVEL DA INFECÇÃO ACTIVIDADE DE RISCO PARA A DOENÇA:			FALLECEU:	
NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> QUAL?			NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NOME DO HOSPITAL	
ÚLTIMO APELIDO (3 primeiras consoantes)		VACINAÇÃO EM RELAÇÃO À DOENÇA: NÃO VACINADO <input type="checkbox"/> VACINADO <input type="checkbox"/>		DATA DA ÚLTIMA INOCULAÇÃO
NOME PRÓPRIO (2 primeiras consoantes)		N.º DE INOCULAÇÕES		DIA MES ANO
DATA DE NASCIMENTO:		RESIDÊNCIA: CÓDIGO POSTAL		CÓDIGO DE FREGUESIA:
DIA MES ANO		CONCELHO		FREGUESIA
SEXO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		FREGUESIA		
MEDICO NOME CLÍNICO LOCAL DE TRABALHO: CENTRO DE SAÚDE <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/> OUTRO <input type="checkbox"/>				
CONTACTO: TELEFONE FAX e-mail				
DATA DA NOTIFICAÇÃO DIA MES ANO				
ASSINATURA				
N.º DE CÉDULA				
DELEGADO DE SAÚDE NOME CLÍNICO CENTRO DE SAÚDE CÓDIGO DO CENTRO DE SAÚDE				
CONTACTO: TELEFONE FAX e-mail				
TOMEI CONHECIMENTO DIA MES ANO				
ASSINATURA				
N.º DE CÉDULA				
Presencimento pelo Delegado de Saúde				
ORIGINAL				
Ex. ^{mo} Senhor Director-Geral de Saúde Alameda D. Afonso Henriques, n.º 45				
CONFIDENCIAL				
1049-005 LISBOA				
Modelo n.º 1536 (Excluído da INCM, E. Pi)				
A PREENCHER PELO MÉDICO				
NOME DO DOENTE MORADA C. POSTAL TELEFONE				
Modelo n.º 1536 (Excluído da INCM, E. Pi)				

Anexo 4

Concelho de Lisboa			< 15	Pop.	taxa	15-29	Pop	taxa	30-44	Pop	taxa	45-59	Pop	taxa	60-74	Pop	taxa	>75	Pop	taxa
					>15			15-29			30-44			45-59			60-74			>75
Alenquer	Sexo	MF	1	6565	15.23229246	2	8416	23.76425856	5	9456	52.87648054	1	7684	13.01405518	1	6669	14.99475184	1	3150	31.74603175
		Masculino	1	3427	29.18004085	1	4296	23.27746741	1	4788	20.8855472	0	3831	0	1	3140	31.84713376	1	1285	77.82101167
		Feminino	0	3138	0	1	4120	24.27184466	4	4668	85.68980291	1	3853	25.95380223	0	3529	0	0	1865	0
Amadora	Sexo	MF	3	26720	11.22754491	32	36681	87.2386249	43	38225	112.4918247	29	37663	76.99864589	6	27618	21.72496198	6	9763	61.45651951
		Masculino	2	13633	14.67028534	17	18561	91.58989279	30	18824	159.3710157	19	17568	108.151184	4	12666	31.58060951	6	3492	171.8213058
		Feminino	1	13087	7.641170627	15	18120	82.78145695	13	19401	67.00685532	10	20095	49.76362279	2	14952	13.37613697	0	6271	0
Arruda dos Vinhos	Sexo	MF	0	1595	0	0	2064	0	0	2452	0	0	2118	0	0	1893	0	1	789	126.7427123
		Masculino	0	816	0	0	1073	0	0	1239	0	0	1042	0	0	909	0	0	304	0
		Feminino	0	779	0	0	991	0	0	1213	0	0	1076	0	0	984	0	1	485	206.185567
Azambuja	Sexo	MF	0	2893	0	2	4296	46.55493482	4	4665	85.7449089	1	4138	24.1662639	0	3611	0	2	1729	115.6737999
		Masculino	0	1472	0	2	2237	89.40545373	3	2570	116.7315175	1	2133	46.88232536	0	1774	0	1	710	140.8450704
		Feminino	0	1421	0	0	2059	0	1	2095	47.7326969	0	2005	0	0	1837	0	1	1019	98.13542689
Cadaval	Sexo	MF	0	1847	0	0	2778	0	1	2814	35.5366027	0	2626	0	0	2696	0	1	1493	66.97923644

		Masculino	0	960	0	1393	0	1	1475	67.79661017	0	1305	0	0	1232	0	1	609	164.2036125
		Feminino	0	887	0	1385	0	0	1339	0	0	1321	0	0	1464	0	0	884	0
Cascais	Sexo	MF	1	2861	22	35246	62.41843046	32	39894	80.21256329	19	37150	51.14401077	10	2662	37.55868545	5	11458	43.63763309
		Masculino	0	1473	15	17891	83.84103739	21	19430	108.0802882	12	17152	69.96268657	8	1197	66.8002672	4	4129	96.87575684
		Feminino	1	1387	7	17355	40.33419764	11	20464	53.75293198	7	19998	35.00350035	2	1464	13.65280907	1	7329	13.64442625
Lisboa	Sexo	MF	3	6748	92	98397	93.49878553	170	108459	156.7412571	88	102489	85.86287309	58	1034	56.07440493	40	59759	66.93552436
		Masculino	1	3433	54	49469	109.1592715	121	53538	226.0076955	67	46531	143.9900282	40	4291	93.21401939	23	19583	117.4488076
		Feminino	2	3315	38	48928	77.66514061	49	54921	89.2190601	21	55958	37.52814611	18	6052	29.74125112	17	40176	42.3138192
Loures	Sexo	MF	1	3130	23	42889	53.62680408	46	44703	102.9013713	17	42604	39.90235659	14	2850	49.10902203	1	9706	10.30290542
		Masculino	1	1590	15	21805	68.79156157	33	22286	148.0750247	13	20266	64.14684694	8	1364	58.62094233	0	3661	0
		Feminino	0	1539	8	21084	37.94346424	13	22417	57.99170273	4	22338	17.90670606	6	1486	40.37413364	1	6045	16.54259719
Lourinhã	Sexo	MF	0	3841	0	5345	0	2	5138	38.925652	0	4463	0	0	3677	0	1	1818	55.00550055
		Masculino	0	1999	0	2719	0	1	2621	38.15337657	0	2235	0	0	1707	0	0	769	0
		Feminino	0	1842	0	2626	0	1	2517	39.72983711	0	2228	0	0	1970	0	1	1049	95.32888465
Mafra	Sexo	MF	0	9798	4	12049	33.19777575	6	14055	42.68943436	0	10958	0	4	8918	44.85310608	0	4020	0
		Masculino	0	5098	1	6247	16.00768369	4	7213	55.4554277	0	5512	0	1	4321	23.14279102	0	1560	0
		Feminino	0	4700	3	5802	51.70630817	2	6842	29.23121894	0	5446	0	3	4597	65.25995214	0	2460	0
Odivelas	Sexo	MF	2	2088	26	30638	84.86193616	33	31405	105.0788091	15	31484	47.64324736	7	2011	34.8016307	1	6654	15.02855425
		Masculino	1	1078	12	15663	9.271277582	24	15585	76.61367554	13	14965	86.86936184	4	9510	42.06098843	0	2417	0

		Feminino	1	6 1010 1		14	14975		9	15820		2	16519		3	1060 4		1	4237	
					9.9000099			93.48914858			56.89001264			12.10727042			28.29121086			
Oeiras	Sexo	MF	0	2421 8	0	19	33977	55.9201813	51	35476	143.7591611	20	37197	53.76777697	8	2556 4	31.2940072	4	10664	37.50937734
		Masculino	0	1235 3	0	17	17252	98.53929979	42	17100	245.6140351	16	16793	95.27779432	4	1170 8	34.16467373	1	3791	26.37826431
		Feminino	0	1186 5	0	2	16725	11.95814649	9	18376	48.97692643	4	20404	19.60399922	4	1385 6	28.86836028	3	6873	43.64906155
Sintra	Sexo	MF	3	7378 7	4.065756841	57	80440	70.86026852	66	103287	63.89961951	29	75532	38.39432294	18	4774 9	37.69712455	5	18197	27.47705666
		Masculino	1	3807 0	2.626740215	25	40353	61.95326246	49	51222	95.66202023	21	36470	57.5815739	14	2252 0	62.1669627	5	6861	72.8756741
		Feminino	2	3571 7	5.599574432	32	40087	79.82637763	17	52065	32.65149333	8	39062	20.48026215	4	2522 9	15.8547703	0	11336	0
Sobral Monte Agraço	Sexo	MF	0	1471	0	1	1944	51.44032922	1	2056	48.6381323	1	1826	54.7645126	0	1509	0	0	749	0
		Masculino	0	751	0	1	978	102.2494888	1	1037	96.43201543	1	902	110.864745	0	716	0	0	301	0
		Feminino	0	720	0	0	966	0	0	1019	0	0	924	0	0	793	0	0	448	0
Torres Vedras	Sexo	MF	0	1163 9	0	0	15360	0	5	16984	29.43947244	5	13659	36.60590087	5	1176 8	42.48810333	0	5429	0
		Masculino	0	5863	0	0	7887	0	3	8499	35.29827038	5	6689	74.74958888	3	5539	54.16140097	0	2149	0
		Feminino	0	5776	0	0	7473	0	2	8485	23.57100766	0	6970	0	2	6229	32.10788249	0	3280	0
Vila Franca de Xira	Sexo	MF	2	2123 1	9.420187462	11	28604	38.45615998	16	31067	51.50159333	13	27605	47.09291795	4	1608 0	24.87562189	2	6039	33.1180659
		Masculino	1	1062 3	9.413536666	5	14542	34.383166	13	15311	84.90627653	8	13491	59.29879179	3	7705	38.935756	0	2317	0
		Feminino	1	1060 8	9.426847662	6	14062	42.66818376	3	15756	19.04036558	5	14114	35.42581834	1	8375	11.94029851	2	3722	53.73455132

Concelho de Setúbal			<15	pop	taxa <15	15-29	Pop	taxa 15-29	30-44	Pop	taxa 30-34	45-59	Pop	taxa 45-59	60-74	Pop	taxa 60-74	>75	Pop	taxa >75
Alcácer do Sal	Sexo	MF	0	1718	0	0	2745	0	0	2492	0	1	2826	35.38570418	1	2604	38.40245776	1	1331	75.13148009
		Masculino	0	876	0	0	1391	0	0	1293	0	0	1438	0	0	1171	0	1	557	179.5332136
		Feminino	0	842	0	0	1354	0	0	1199	0	1	1388	72.04610951	1	1433	69.78367062	0	774	0
Alcochete	Sexo	MF	0	2243	0	3	2860	104.8951049	1	3344	29.90430622	0	2745	0	2	2180	91.74311927	0	975	0
		Masculino	0	1133	0	2	1459	137.0801919	1	1682	59.4530321	0	1360	0	2	1006	198.8071571	0	384	0
		Feminino	0	1110	0	1	1401	71.37758744	0	1662	0	0	1385	0	0	1174	0	0	591	0
Almada	Sexo	MF	2	24395	8.198401312	24	32884	72.98382192	43	35660	120.5832866	25	33879	73.79202456	11	27127	40.55000553	7	10899	64.22607579
		Masculino	1	12618	7.925186242	13	16683	77.92363484	32	17547	182.3673562	15	16186	92.67268009	7	12412	56.39703513	5	4196	119.1611058
		Feminino	1	11777	8.491126773	11	16201	67.89704339	11	18113	60.72986253	10	17693	56.5195275	4	14715	27.18314645	2	6703	29.83738624
Barreiro	Sexo	MF	1	10329	9.68147933	3	16354	18.34413599	8	16332	48.9835905	9	17751	50.70136894	5	13408	37.29116945	4	4873	82.08495793
		Masculino	1	5343	18.71607711	1	8317	12.02356619	6	8124	73.85524372	4	8263	48.40856832	2	6335	31.57063931	2	1855	107.8167116
		Feminino	0	4986	0	2	8037	24.8849073	2	8208	24.36647173	5	9488	52.69814503	3	7073	42.41481691	2	3018	66.26905235
Grândola	Sexo	MF	0	1816	0	2	2628	76.10350076	7	2694	259.8366741	2	2811	71.14905727	5	2997	166.8335002	3	1597	187.8522229
		Masculino	0	944	0	2	1384	144.5086705	6	1470	408.1632653	2	1468	136.239782	3	1424	210.6741573	1	695	143.8848921
		Feminino	0	872	0	0	1244	0	1	1224	81.69934641	0	1343	0	2	1573	127.1455817	2	902	221.72949
Moita	Sexo	MF	0	11482	0	10	15808	63.25910931	13	15485	83.95221182	8	14222	56.25087892	4	9042	44.23800044	2	3564	56.11672278
		Masculino	0	5793	0	5	8011	62.4141805	8	7582	105.5130572	6	7037	85.26360665	2	4152	48.16955684	0	1354	0
		Feminino	0	5689	0	5	7797	64.12722842	5	7903	63.26711375	2	7185	27.83576896	2	4890	40.8997955	2	2210	90.49773756

Montijo	Sexo	MF	0	6202	0	3	7941	37.7786173	1	8765	11.40901312	2	7901	25.31325149	4	6499	61.54793045	0	2891	0
		Masculino	0	3121	0	3	4032	74.4047619	1	4366	22.90426019	1	3803	26.29503024	4	2930	136.5187713	0	1131	0
		Feminino	0	3081	0	0	3909	0	0	4399	0	1	4098	24.40214739	0	3569	0	0	1760	0
Palmela	Sexo	MF	0	9156	0	6	11571	51.85377236	6	12861	46.65267087	5	11113	44.9923513	8	8695	92.00690052	2	3618	55.27915976
		Masculino	0	4692	0	3	5903	50.82161613	3	6351	47.23665564	4	5425	73.73271889	5	4170	119.9040767	2	1455	137.4570447
		Feminino	0	4464	0	3	5668	52.92872265	3	6510	46.08294931	1	5688	17.58087201	3	4525	66.29834254	0	2163	0
Santiago do Cacém	Sexo	MF	0	3571	0	1	6277	15.93117731	2	5696	35.11235955	1	6590	15.17450683	0	5431	0	2	2740	72.99270073
		Masculino	0	1817	0	1	3232	30.94059406	0	2830	0	0	3400	0	0	2606	0	2	1160	172.4137931
		Feminino	0	1754	0	0	3045	0	2	2866	69.78367062	1	3190	31.34796238	0	2825	0	0	1580	0
Seixal	Sexo	MF	1	26987	3.705487827	16	35609	44.93246089	26	37690	68.98381534	15	35392	42.38245931	5	19611	25.49589516	3	6038	49.68532627
		Masculino	1	13847	7.221780891	10	17779	56.24613308	18	18421	97.7145649	12	17092	70.20828458	3	9670	31.0237849	2	2319	86.24407072
		Feminino	0	13140	0	6	17830	33.65114975	8	19269	41.51746328	3	18300	16.39344262	2	9941	20.11870033	1	3719	26.88894864
Sesimbra	Sexo	MF	0	6892	0	5	8535	58.58230814	8	9546	83.80473497	5	8118	61.59152501	1	6221	16.07458608	2	2764	72.35890014
		Masculino	0	3537	0	2	4349	45.98758335	6	4798	125.052105	4	4034	99.15716411	1	3058	32.70111184	2	1170	170.9401709
		Feminino	0	3355	0	3	4186	71.66746297	2	4748	42.12299916	1	4084	24.48579824	0	3163	0	0	1594	0
Setúbal	Sexo	MF	4	18526	21.59127712	19	25545	74.37854766	26	25433	102.229387	10	24849	40.24306813	8	17235	46.41717435	9	7108	126.6178953
		Masculino	2	9471	21.11709429	11	13121	83.83507355	24	12680	189.2744479	8	11949	66.95120931	5	8055	62.07324643	7	2660	263.1578947
		Feminino	2	9055	22.08724462	8	12424	64.39150032	2	12753	15.68258449	2	12900	15.50387597	3	9180	32.67973856	2	4448	44.96402878
Sines	Sexo	MF	0	2019	0	2	2896	69.06077348	2	2907	68.7994496	1	2878	34.74635163	1	2034	49.16420846	0	797	0
		Masculino	0	1063	0	0	1513	0	2	1412	141.6430595	1	1481	67.52194463	1	982	101.8329939	0	354	0
		Feminino	0	956	0	2	1383	144.6131598	0	1495	0	0	1397	0	0	1052	0	0	443	0

Concelho de Santarém			<15		taxa <15	15-29		taxa 15-29	30-44		taxa 30-44	45-59		taxa 45-59	60-74		taxa 60-74	>75		taxa >75
Abrantes	Sexo	MF	0	5181	0	3	7782	38.55050116	2	8821	22.67316631	4	7725	51.77993528	0	7492	0	1	4559	21.93463479
		Masculino	0	2682	0	3	4097	73.22431047	1	4567	21.89621196	3	3784	79.28118393	0	3346	0	0	1783	0
		Feminino	0	2499	0	0	3685	0	1	4254	23.50728726	1	3941	25.37427049	0	4146	0	1	2776	36.02305476
Alcanena	Sexo	MF	0	1982	0	0	3086	0	2	3065	65.25285481	0	2833	0	0	2372	0	0	1371	0
		Masculino	0	1026	0	0	1606	0	2	1569	127.4697259	0	1399	0	0	1079	0	0	535	0
		Feminino	0	956	0	0	1480	0	0	1496	0	0	1434	0	0	1293	0	0	836	0
Almeirim	Sexo	MF	0	3150	0	1	4372	22.87282708	2	4811	41.57139888	2	4340	46.08294931	1	3841	26.03488675	0	1920	0
		Masculino	0	1611	0	1	2206	45.33091568	2	2425	82.4742268	1	2072	48.26254826	1	1733	57.7034045	0	715	0
		Feminino	0	1539	0	0	2166	0	0	2386	0	1	2268	44.09171076	0	2108	0	0	1205	0
Alpiarça	Sexo	MF	0	1024	0	1	1538	65.01950585	0	1538	0	0	1650	0	0	1470	0	1	937	106.7235859
		Masculino	0	530	0	1	816	122.5490196	0	788	0	0	814	0	0	652	0	1	351	284.9002849
		Feminino	0	494	0	0	722	0	0	750	0	0	836	0	0	818	0	0	586	0
Benavente	Sexo	MF	0	4245	0	1	5116	19.54652072	4	5782	69.18021446	1	4601	21.73440556	0	3905	0	1	1517	65.91957811
		Masculino	0	2226	0	1	2596	38.52080123	2	2960	67.56756757	1	2252	44.40497336	0	1833	0	0	617	0
		Feminino	0	2019	0	0	2520	0	2	2822	70.87172218	0	2349	0	0	2072	0	1	900	111.1111111
Cartaxo	Sexo	MF	1	3405	29.36857562	1	4827	20.71680133	3	5330	56.28517824	3	4648	64.54388985	0	3944	0	0	2055	0
		Masculino	1	1765	56.6572238	1	2481	40.30632809	2	2691	74.32181345	2	2298	87.03220191	0	1824	0	0	809	0
		Feminino	0	1640	0	0	2346	0	1	2639	37.89314134	1	2350	42.55319149	0	2120	0	0	1246	0

Chamusca	Sexo	MF	0	1296	0	0	2239	0	1	2247	44.50378282	1	2167	46.14674665	0	2265	0	0	1159	0
		Masculino	0	651	0	0	1141	0	1	1198	83.47245409	1	1080	92.59259259	0	1006	0	0	435	0
		Feminino	0	645	0	0	1098	0	0	1049	0	0	1087	0	0	1259	0	0	724	0
Coruche	Sexo	MF	0	2343	0	0	3764	0	1	4042	24.74022761	0	3884	0	2	4553	43.92708105	2	2241	89.24587238
		Masculino	0	1144	0	0	1958	0	0	2036	0	0	1891	0	2	2073	96.47853353	2	961	208.1165453
		Feminino	0	1199	0	0	1806	0	1	2006	49.85044865	0	1993	0	0	2480	0	0	1280	0
Entroncam ento	Sexo	MF	0	3237	0	4	3603	111.0185956	4	4996	80.06405124	1	3533	28.30455703	1	3009	33.23363244	0	1204	0
		Masculino	0	1669	0	1	1835	54.49591281	1	2436	41.05090312	1	1681	59.48839976	1	1426	70.12622721	0	464	0
		Feminino	0	1568	0	3	1768	169.6832579	3	2560	117.1875	0	1852	0	0	1583	0	0	740	0
Ferreira do Zêzere	Sexo	MF	0	1202	0	1	1821	54.91488193	0	1768	0	0	1477	0	0	1825	0	0	1275	0
		Masculino	0	624	0	1	950	105.2631579	0	919	0	0	733	0	0	799	0	0	489	0
		Feminino	0	578	0	0	871	0	0	849	0	0	744	0	0	1026	0	0	786	0
Golegã	Sexo	MF	0	752	0	0	1121	0	0	1160	0	0	1069	0	1	978	102.2494888	0	580	0
		Masculino	0	391	0	0	560	0	0	575	0	0	521	0	1	425	235.2941176	0	201	0
		Feminino	0	361	0	0	561	0	0	585	0	0	548	0	0	553	0	0	379	0
Mação	Sexo	MF	0	811	0	0	1166	0	3	1350	222.2222222	1	1183	84.53085376	0	1837	0	1	1546	64.68305304
		Masculino	0	426	0	0	618	0	1	733	136.425648	1	605	165.2892562	0	776	0	0	616	0
		Feminino	0	385	0	0	548	0	2	617	324.1491086	0	578	0	0	1061	0	1	930	107.5268817
Ourém	Sexo	MF	0	7817	0	1	10286	9.721952168	0	10762	0	0	7943	0	0	7640	0	0	4150	0
		Masculino	0	3948	0	1	5160	19.37984496	0	5425	0	0	3796	0	0	3343	0	0	1628	0
		Feminino	0	3869	0	0	5126	0	0	5337	0	0	4147	0	0	4297	0	0	2522	0
Rio Maior	Sexo	MF	1	3236	30.90234858	0	4431	0	1	4776	20.93802345	1	3932	25.43234995	1	3460	28.9017341	0	1689	0
		Masculino	1	1705	58.65102639	0	2304	0	1	2389	41.85851821	1	1914	52.24660397	1	1593	62.77463905	0	679	0
		Feminino	0	1531	0	0	2127	0	0	2387	0	0	2018	0	0	1867	0	0	1010	0

Salvaterra de Magos	Sexo	MF	0	2912	0	1	4171	23.97506593	1	4424	22.6039783	0	3968	0	0	3613	0	1	1633	61.23698714
		Masculino	0	1459	0	1	2185	45.76659039	1	2212	45.2079566	0	1945	0	0	1607	0	0	624	0
		Feminino	0	1453	0	0	1986	0	0	2212	0	0	2023	0	0	2006	0	1	1009	99.10802775
Santarém	Sexo	MF	0	8936	0	4	12732	31.41690229	9	13550	66.42066421	5	12081	41.38730238	3	10586	28.33931608	1	6135	16.2999185
		Masculino	0	4620	0	3	6503	46.13255421	5	6739	74.19498442	4	5867	68.17794443	1	4723	21.17298327	1	2315	43.19654428
		Feminino	0	4316	0	1	6229	16.05394124	4	6811	58.72852738	1	6214	16.09269392	2	5863	34.11222923	0	3820	0
Sardoal	Sexo	MF	0	506	0	0	771	0	1	785	127.388535	0	672	0	0	710	0	0	579	0
		Masculino	0	274	0	0	408	0	0	412	0	0	348	0	0	308	0	0	213	0
		Feminino	0	232	0	0	363	0	1	373	268.0965147	0	324	0	0	402	0	0	366	0
Tomar	Sexo	MF	0	5933	0	1	8518	11.73984503	1	9032	11.07174491	3	7730	38.80983182	5	7618	65.63402468	0	4223	0
		Masculino	0	3079	0	1	4366	22.90426019	1	4528	22.08480565	2	3665	54.57025921	3	3358	89.3388922	0	1592	0
		Feminino	0	2854	0	0	4152	0	0	4504	0	1	4065	24.600246	2	4260	46.94835681	0	2631	0
Torres Novas	Sexo	MF	0	4915	0	0	7453	0	3	7844	38.24579296	1	7080	14.12429379	1	6318	15.82779361	0	3495	0
		Masculino	0	2496	0	0	3778	0	2	3967	50.41593143	1	3441	29.06131938	1	2840	35.21126761	0	1293	0
		Feminino	0	2419	0	0	3675	0	1	3877	25.79313903	0	3639	0	0	3478	0	0	2202	0
Vila Nova da Barquinha	Sexo	MF	0	1007	0	0	1451	0	0	1724	0	0	1437	0	1	1483	67.43088334	0	685	0
		Masculino	0	498	0	0	772	0	0	906	0	0	689	0	1	720	138.8888889	0	242	0
		Feminino	0	509	0	0	679	0	0	818	0	0	748	0	0	763	0	0	443	0

Anexo 5

VigLab **Tuberculose**

Vigilância da resistência aos antibacilares

Laboratório

.....
.....

Nº da declaração / (nº / ano)

A preencher pelo INSA

Nº de entrada /

Data / / (dd/mm/aaaa)

Instituição requisitante

Hospital/Centro de Saúde

..... Serviço

Médico Data de requisição / / (dd/mm/aaaa)

Identificação do doente

Nome Nº proc. clínico

Data de nascimento **Idade**

..... / /
(dd/mm/aaaa) (anos)

Sexo

☐ Masculino ☐ Feminino ☐ Desconhecido

Residência

Cód.postal - Freguesia Concelho

Definição de caso de tuberculose

Serologia VIH

- ☐ Caso novo (doente com tuberculose activa e sem história anterior de tratamento por um período igual ou superior a 30 dias)
- ☐ Caso de retratamento (doente com tuberculose activa e com história anterior de tratamento por um período superior a 30 dias. Inclui os casos classificados como recidiva, retratamento após interrupção ou abandono, retratamento após insucesso terapêutico e crónico)
- ☐ Desconhecido

☐ A

☐ B

☐ C

Terapêutica actual

Regime terapêutico iniciado ☐ antes ou ☐ após a colheita do produto biológico para antibiograma

Data de início da terapêutica / / (dd/mm/aaaa)

Antibióticos prescritos

.....

Identificação de estirpes

Produto biológico Data de colheita / / (dd/mm/aaaa)

Nº de entrada Data de recepção / / (dd/mm/aaaa)

Método de identificação

Espécie ☐ *M. tuberculosis complex* ☐ *M. tuberculosis* ☐ *M. Bovis* ☐ *M. africanum*

Antibiograma

Método **Data** / / (dd/mm/aaaa)

NOTA: Por favor escreva **S** (sensível), **R** (resistente) ou deixe em branco conforme apropriado

Isoniazida	
Rifampicina	
Etambutol	
Estreptomicina	
Pirazinamida	
Tiacetazona	
Kanamicina	
Amicacina	
Capreomicina	
Etionamida	
Ciprofloxacina	
Ofloxacina	
Ácido p-aminossalicílico	
Rifabutina	
Clofazimina	
Cicloserina	
Sparfloxacina	

Outros antibióticos testados:	

Tem antibiograma anterior?

☐ Sim ☐ Não

Se sim,

Nº da declaração ao INSA /.....

Data / / (dd/mm/aaaa)

Outras informações:

Responsável

Data / / (dd/mm/aaaa)

Por favor enviar todas as semanas por correio ou fax para:

Dra. Cristina Furtado
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
Centro de Bacteriologia
Av. Padre Cruz
1649-016 LISBOA Tel: 21 7526439 / 7519235 Fax: 21 7526400